

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**IMPACTO DE LA DIVERSIDAD
ANTIBIOTICA EN LA COLONIZACION E
INFECCION POR MICROORGANISMOS
RESISTENTES EN EL PACIENTE CRITICO**

**Memoria presentada por ALBERTO SANDIUMENGE CAMPS para
optar al grado de Doctor en Medicina**

Madrid, octubre de 2008

**IMPACTO DE LA DIVERSIDAD
ANTIBIOTICA EN LA COLONIZACION E
INFECCION POR MICROORGANISMOS
RESISTENTES EN EL PACIENTE CRITICO**

Alberto Sandiumenge Camps

Tesis Doctoral 2008

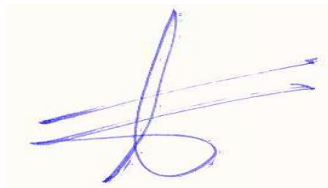
El Dr. Jordi Rello Condomines, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universitat Rovira & Virgili,

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral “Impacto de la diversidad antibiótica en la colonización e infección por microorganismos resistentes en el paciente crítico”, realizada por Alberto Sandiumenge Camps, para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido dirigida por el que suscribe y reúne las condiciones para ser leída y defendida delante del Tribunal correspondiente.

Y para que así conste firmo la presente, en Tarragona el 16 de julio de dos mil ocho.

Dr. Jordi Rello



IMPACTO DE LA DIVERSIDAD ANTIBIOTICA EN LA COLONIZACION E INFECCION POR MICROORGANISMOS RESISTENTES EN EL PACIENTE CRITICO

Tesis presentada por D. ALBERTO SANDIUMENGE CAMPS para acceder al
título de Doctor

Dirigida por el Dr. JORDI RELLO CONDOMINES, Doctor en Medicina y
Cirugía, Jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitari de
Tarragona Joan XXIII y Profesor Titular del Departamento de Medicina y
Cirugía de la Universidad Rovira i Virgili de Tarragona

Y adscrita al Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de
Madrid.

INDICE

0. AGRADECIMENTOS y DEDICATORIA	09
1. MOTIVACIONES	12
1.1. Motivaciones generales	13
1.2. Motivaciones personales	15
2. FUNDAMENTOS DE LA TESIS	17
2.1. Introducción	18
2.1.1 Situación global de la resistencia antimicrobiana	18
2.1.2 Factores de riesgo asociados a la aparición de resistencia en UCI	19
2.1.3 Consecuencias de la resistencia en UCI	21
2.2. Estrategias de control de la resistencia antibiótica en UCI	23
2.2.1 Estrategias de control de la infección	24
2.2.2 Estrategias de control antibiótico	25
2.2.2. A. Optimización del uso antibiótico	27
a. Características fisiopatológicas de los pacientes críticos	28
b. Optimización de la dosificación antibiótica	30
c. Inicio y duración de administración antibiótica	32
2.2.2. B. Guías, Protocolos y Educación	35
2.2.2. C. Restricción antibiótica y Formularios	39
2.2.2. D. Estrategias de secuenciación antibiótica	41
a. Estudios sobre sustitución antibiótica	45
b. Estudios sobre rotación antibiótica	51
c. Estudios sobre Mixing	56
2.2.2. E. Desescalamiento antibiótico	57

2.2.3. Dificultades en la evaluación de programas de control antibiótico.	62
2.2.3. A. Problemas en la realización estudios clínicos	62
2.2.3 B. Modelos matemáticos	66
2.3. Estrategia de Tarragona	68
3. DESCRIPCION Y JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	70
3.1. Hipótesis	71
3.2. Objetivos	72
3.3. Material y métodos	73
3.3.1. Diseño de estudio	73
3.3.2. Ámbito de estudio	73
3.3.3. Pacientes de estudio	73
3.3.4. Estrategias de intervención	74
3.3.4. A. Esquema terapéutico general	74
a. Manejo de la NAVM	74
b. Política antibiótica general	76
3.3.4. B. Periodos de intervención	77
a. Periodo Paciente-específico	78
b. Periodo de Priorización antibiótica	79
c. Periodo de Restricción antibiótica	80
d. Periodo de Mixing	81
3.3.5. Variables evaluadas	82
3.3.5. A. Registro de variables	82
3.3.5. B. Definición de variables	84
a. Variables de utilización antibiótica	84
b. Variables clínicas y evolutivas	88
c. Variables microbiológicas	90
3.4. Análisis estadístico	92

4. RESULTADOS	93
4.1. Variables epidemiológicas de la población estudiada	94
4.1.1. Criterios de exclusión	94
4.1.2. Características epidemiológicas de la población incluida	96
4.2. Uso antibiótico	99
4.2.1. Consumo antibiótico	99
4.2.1. A. Consumo antibiótico global	99
4.2.1. B. Consumo de los antibióticos sujetos a intervención	102
4.2.1. C. Índice de heterogeneidad antibiótica	105
4.2.2. Tratamiento antibiótico de la NAVM	108
4.2.2. A. Tratamiento empírico y cumplimiento terapéutico	108
4.2.2. B. Tratamiento inapropiado y modificación antibioterapia	110
4.2.2. C. Tratamiento antibiótico dirigido	111
4.3. Impacto microbiológico	114
4.3.1 Muestras clínicas	114
4.3.2 Etiología de la colonización	115
4.3.2. A. Colonización por microorganismos Gram negativos	117
a. Colonización por <i>Acinetobacter baumannii</i>	119
b. Colonización por <i>Enterobacteriaceae spp</i>	121
c. Colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	122
4.3.2. B. Colonización por microorganismos Gram-positivos	123
a. Colonización por <i>Staphylococcus aureus</i>	124
b. Colonización por <i>Enterococcus spp</i>	126
4.4. Impacto clínico	127
4.4.1 Incidencia de la infección nosocomial	127
4.4.2 Características epidemiológicas de los pacientes con IN	131
4.4.3 Etiología de la infección nosocomial	132

4.4.3. A. Infección por microorganismos Gram negativos	136
a. Infección por <i>Acinetobacter baumannii</i>	138
b. Infección por <i>Enterobacteriaceae</i>	139
c. Infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	142
4.4.3. B Infección por microorganismos Gram positivos	143
a. Infección por <i>Staphylococcus spp</i>	145
b. Infección por <i>Enterococcus spp</i>	147
5. DISCUSION	148
5.1. Resumen	149
5.2. Utilización antibiótica	152
5.2.1 Consumo global y grado de heterogeneidad	152
5.2.1. A. Pauta antibiótica global y estrategias implementadas	152
5.2.1. B. Consumo antibiótico	156
5.2.1. C. Evaluación del grado de heterogeneidad antibiótica	158
5.2.2 Tratamiento inapropiado y modificación antibiótica	161
5.2.2. A. Adherencia a las estrategias implementadas	161
5.2.2. B. Tratamiento antibiótico empírico inapropiado	163
5.2.2. C. Modificación del tratamiento empírico inicial	164
5.3. Impacto microbiológico y clínico	165
5.3.1 Evaluacion del impacto clínico y microbiológico	165
5.3.2 Estrategias protocolizadas frente a estrategia basada en el paciente	166
5.3.3 Homogeneidad antibiótica frente a estrategia basada en el paciente	169
5.3.4 Heterogeneidad protocolizada frente a estrategia basada en el paciente	174
5.4. Limitaciones del estudio	177
6. CONCLUSIONES	180

7. ABREVIATURAS	183
8. LISTADO DE PUBLICACIONES SOBRE EL TEMA	188
9. BIBLIOGRAFIA	190
10. ANEXOS	201

0. AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda de muchas personas a las que me gustaría mostrar mi gratitud.

A Jordi Rello, mi jefe y director de tesis, por mostrarme la meta y ayudarme a llegar a ella aunque a veces no fuera tarea fácil.

A Loreto Vidaur, por..... todo.

A M.C Gilavert y Angel Pobo, compañeros de equipo, por su guiño matutino en el pase de guardia que hace que venir a trabajar merezca la pena.

A Emili Díaz y Alejandro Rodríguez, por sus meditados consejos y calidad humana.

A Santiago Alonso, Jordi Mariné, María Bodí, Carmen Boqué por el cariño profesado.

A los resis de mi servicio, por renovar mis motivaciones y obligarme a estudiar.

A las enfermeras/os de la UCI del Joan XXIII por hacerme sentir como en casa.

A María José y Rosi por hacer que las cosas difíciles parezcan fáciles.

A mis muchos amigos, en especial a Gary y Roberto por soportarme, arroparme, y enseñarme que la vida es algo más que el trabajo.

Financiado en parte con:

CIBER. Enfermedades respiratorias 06/06/0036

AGAUR 2005 SGR 920

Beca LILLY/SEMICYUC 2002

DEDICATORIA

A mi familia, por la inmensa cantidad de amor que me han dado

A mi padre, que me enseñó a soñar

A mi madre, que me enseñó todo lo demás

A Jaime y Teresa por su cariño incondicional

1. MOTIVACIONES

1.1 MOTIVACIONES GENERALES

Hoy en día, y salvando importantes variaciones geográficas, se estima que mas de la mitad de todas las infecciones nosocomiales en los Estados Unidos y Europa están causadas por microorganismos resistentes. Éstos, que se han “amotinado” en los hospitales y más en concreto en las unidades de cuidados intensivos, incrementan la morbi-mortalidad de nuestros pacientes generando importantes costes económicos y sociales. Y lo peor de todo, es que a pesar de la importante inversión destinada a la lucha contra la resistencia antibiótica no parece que estemos ganando la batalla.

Con el descubrimiento de la penicilina a principios del siglo XX comenzó la era antibiótica que nos dotó de poderosas armas que habrían de darnos ventaja en la batalla contra aquellos primitivos seres con los que estamos obligados a compartir el planeta, “las bacterias”. Sin embargo, el mal uso de los antibióticos, facilitó el desarrollo de resistencias por parte de nuestros enemigos que se armaron con ingeniosos mecanismos con los que burlar la letalidad de nuestras armas, mermando así su eficacia y obligándonos a inventar nuevos agentes. De esta manera se ha perpetuado una rueda que por el momento parece girar a la velocidad que ellos marcan generando resistencias con mayor rapidez que la capacidad de los humanos para producir nuevos agentes en su contra.

En las últimas décadas, y tras observar en numerosas ocasiones el “evitable” naufragio de impresionantes navíos tras su incorrecta singladura, nos hemos dado cuenta que vencer la batalla contra la resistencia, muchas veces, no es una cuestión de generar nuevas y más potentes armas, sino de utilizar más racionalmente las que ya tenemos. Así mismo, nos hemos dado cuenta que tratar a un paciente con un antibiótico no sólo afecta al sujeto en particular sino que repercute en la comunidad a la que éste pertenece. Este hecho ha motivado la proliferación de estrategias dirigidas a conseguir un tratamiento efectivo para el paciente a la vez que “responsable” con el resto de la comunidad. Hemos intentado minimizar las

oportunidades para la generación de resistencias eliminando la exposición de determinados agentes antibióticos mediante su restricción temporal o “engañando” a los microorganismos y sus mecanismos de resistencia mediante la rotación cíclica de los mismos. Con estrategias como el desescalamiento tratamos de optimizar el inicio, la forma y duración de la administración de antibióticos buscando la mayor eficacia clínica al mínimo coste epidemiológico. El fragor de la batalla en ocasiones nos ha llevado a la disciplina sólo vista en ámbitos militares donde imperan normas globales en forma de guías clínicas que intentan minimizar las oportunidades ofrecidas al enemigo para romper nuestras filas.

Aunque el camino recorrido hasta el momento no ha sido de rosas, seguimos aprendiendo de nuestras acciones. Sabemos que ninguna intervención esta exenta de daños colaterales; que constreñir un lado del balón a menudo conlleva la distensión del otro; que “engañar” a un microorganismo rotando antibióticos no siempre es fácil y que la filosofía de “café para todos” que subyace al desarrollo de guías de práctica clínica a menudo no se ajusta a las características locales del área donde se implantan.

Los oráculos modernos (modelos matemáticos) nos hablan de las bondades de la diversidad antibiótica, donde la utilización equilibrada del arsenal terapéutico es la mejor manera de mantener a raya al enemigo. Sin embargo hasta el momento no nos ponemos de acuerdo en cómo conseguir la anhelada diversidad y disponemos de escasa, y a menudo contradictoria evidencia, de los hipotéticos éxitos vaticinados tras su consecución. El presente trabajo pretende arrojar algo más de luz sobre éste tema de vital importancia para ganar la guerra a nuestros enemigos, los microorganismos resistentes.

1.2. MOTIVACIONES PERSONALES

El momento en el que comencé la realización de esta tesis doctoral coincidió con una serie de cambios que acontecieron de manera simultánea en mi vida; mi paso de residente a adjunto, mi traslado a un hospital diferente al que me formé y mi migración a otra región geográfica, lejos de mi entorno habitual y de mi familia y amigos.

Aun así, acepté el reto casi automáticamente con el convencimiento, inculcado por mi padre y algunos de mis profesores, de que el doctorado debía formar parte natural de mi historia profesional. Sin embargo, cuando comencé esta aventura, no era consciente de su verdadero significado. Con el tiempo, me di cuenta de que optar a ser doctor significa algo más que redactar un manuscrito en busca de la dichosa y significativa “p”. Durante los largos meses que duró mi iniciación en la fraternidad del “método científico” me di cuenta que la sumisión a sus normas es a veces un camino largo y lleno de curvas capaz de desesperar al más optimista y hacer vacilar al más seguro de los aspirantes.

Llegar al final del camino sin salirse ni perderse, solo se consigue si alimentas el motor de la tenacidad con curiosidad del suficiente octanaje, templeas bien los frenos de la paciencia y dispones de un buen navegador con la suficiente experiencia para guiarte al punto de destino sorteando los engañosos atajos y carreteras secundarias. Reconozco que el proceso no ha sido fácil; el escrutinio de los escritos publicados por los eruditos sobre el tema hasta descubrir sus mensajes ocultos entre líneas, la meticulosa recogida de los datos de todos y cada uno de los sujetos de estudio, y el flirteo con los implacables “chis” cuadrados, y “tes” de student buscando su aquiescencia han puesto a prueba gran parte de mis recursos personales. Y, al final, todo este periplo queda plasmado en este documento que ahora les presento transformado en números, gráficos y datos destinados a describir solo aquello que es relevante. Sin embargo, a mi juicio, lo relevante no siempre es lo más importante. El texto no alcanza a describir todas las enseñanzas profesionales y personales adquiridas durante este peregrinaje.

No describe la paciencia, la perseverancia, y la perspectiva, palabras escritas con la misma “p” de significación estadística pero de mucha más relevancia para la consecución de este reto. Tampoco describe a las personas con las que he caminado o me he cruzado durante mi travesía y que me han facilitado el camino con soluciones imaginativas o simplemente arrojando algo de luz cuando yo solo veía oscuridad. Quizá, sean estos, y no los datos reflejados en este documento los elementos que a mi juicio conforman el equipaje de aquel que opta a ser doctor. Y a día de hoy no se si lo habré conseguido, pero de repente te das cuenta que ya has llegado al destino y puedo decir que a pesar de todo me he divertido....

2. FUNDAMENTOS DE LA TESIS

2.1. INTRODUCCION

La aparición y propagación de microorganismos resistentes es un problema global y en continua progresión en las últimas décadas, sobretodo en el ámbito hospitalario y más en concreto en las unidades de cuidados intensivos, áreas caracterizadas por una elevada presión antibiótica¹.

2.1.1 SITUACION GLOBAL DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Aunque existen importantes variaciones demográficas, se estima que entre el 50% y 60% de todas las infecciones nosocomiales en los Estados Unidos y en Europa están causadas por microorganismos resistentes. Desde el inicio de la era antibiótica, la generación de resistencia antimicrobiana se ha incrementado considerablemente en pocas décadas tanto en microorganismos Gram positivos como en Gram negativos.

Entre los Gram positivos, la incidencia de *Staphylococcus aureus* oxacilin-sensible (SAOS) ha aumentado vertiginosamente desde su primera descripción en 1961 siendo hoy el patógeno resistente mas frecuente en los Estados Unidos y en Europa donde su frecuencia oscila entre el 30% y 50% siendo especialmente prevalente en el sur y en zonas mediterráneas². Mas rápida ha sido la diseminación del enterococo resistente a vancomicina (ERV) que desde su primera descripción en Europa en 1987 ha pasado de una incidencia de infección del 0,5% en 1989 al 22% en 1997 entre los pacientes ingresados en UCIs americanas. Afortunadamente, en las UCIs de nuestro país la proporción de enterococos resistentes continua siendo inferior al 1%³.

Entre los microorganismos Gram negativos es de especial preocupación la rápida diseminación de la resistencia mediada por betalactamasas de espectro ampliado entre microorganismos como la *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Estos microorganismos

presentan con frecuencia resistencia a múltiples antimicrobianos como las cefalosporinas de tercera o cuarta generación además de aztreonam, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. El estudio de vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos (ENVIN-UCI) llevado a cabo en 77 UCIs españolas³, objetivo que el porcentaje de cepas de *E.coli* resistentes a ciprofloxacino y cefotaxima aislados en episodios de infección nosocomial aumentaron de un 16,7 y 4,6% en el 2003 a un 32,1% y 10% en el 2005 respectivamente. El porcentaje de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a fluoroquinolonas también ha sufrido un aumento importante en los últimos años constituyendo hoy en día el 30% de todas las cepas aisladas en infecciones nosocomiales³. El mismo estudio reportó que el porcentaje de cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a imipenem identificadas en infecciones nosocomiales aumento de un 28,6% en el año 2003 a un 58,3% en el 2005.

2.1.2 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS EN UCI

En los servicios de cuidados intensivos confluyen múltiples factores que han demostrado su asociación con la aparición y desarrollo de resistencias. El hacinamiento en áreas cerradas con escaso personal, de pacientes graves, a menudo con múltiples comorbilidades y sometidos a la introducción de dispositivos y procedimientos invasivos (ventilación mecánica, catéteres etc.) son algunos de ellos ^{4 5 6}. Otros factores son la prolongación de ventilación mecánica y estancia hospitalaria⁷, el creciente numero de ingresos procedentes de centros de larga estancia colonizados/infectados por microorganismos resistentes⁸ y la inadecuada adherencia a la aplicación de medidas de control de infección⁹.

Sin embargo, la utilización antibiótica continúa siendo el factor más importante asociado a la generación de resistencias. Múltiples evidencias en la literatura sugieren una asociación causal entre el uso antibiótico y generación de resistencias ¹⁰. (Tabla 1)

Tabla 1. Asociaciones causales entre el uso antibiótico y la aparición de resistencia antimicrobiana. Modificado de ¹¹

1. Cambios en el uso antibiótico se asocian a cambios en la prevalencia antibiótica
2. La resistencia antibiótica es mas prevalente en infecciones nosocomiales que en infecciones adquiridas en la comunidad
3. La probabilidad de exposición previa a antimicrobiana es mayor en pacientes con infecciones nosocomiales causadas por microorganismos resistentes que en los controles
4. Las áreas hospitalarias con mayor ratio de resistencia son aquellas con mayor uso antibiótico
5. La prolongación de la exposición antibiótica aumenta la posibilidad de colonización por microorganismos resistentes.

A día de hoy la mitad de los pacientes hospitalizados reciben tratamiento antibiótico, que constituye el 30% del gasto hospitalario¹². Esto es mas acusado en las UCI donde, tal y como demostró un estudio de prevalencia en las UCIs de 14 países europeos el 62% de los pacientes estaban con tratamiento antibiótico y mas de la mitad de ellos recibían mas de un agente antimicrobiano¹³. Datos similares se desprenden del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI 2005¹⁴) donde el 59% de los 8969 pacientes críticos ingresados en 78 UCIs españolas recibieron tratamiento antibiótico con una media de 2,2 antibióticos por paciente con antibiótico y una tendencia ascendente.

2.1.3. CONSECUENCIAS DE LA APARICION DE RESISTENCIA EN LA UCI

Las infecciones nosocomiales causadas por microorganismos resistentes se han asociado a mayor mortalidad, tiempo de ventilación mecánica y prolongación de estancias en UCI y hospitalarias, con el consecuente incremento económico asociado^{15 16}. La asociación entre infección por microorganismos resistentes y empeoramiento en el pronóstico se ha demostrado para la mayoría de las infecciones graves tratadas en la UCI así como para microorganismos tanto Gram negativos^{17 18 19 20 21} como Gram positivos^{22 23 24 25 26}.

Las causas que explican el peor pronóstico de los pacientes con infecciones graves por microorganismos resistentes podrían encontrarse en la concurrencia de factores relacionados con el huésped, el microorganismo o su tratamiento¹⁶:

El huésped: La mayoría de los estudios encuentran un efecto sinérgico entre la gravedad de la enfermedad de base con la infección por patógenos resistentes en el pronóstico. Sin embargo, algunos autores argumentan que la dificultad para controlar adecuadamente la gravedad de la enfermedad de base entre los pacientes infectados con microorganismos resistentes y sensibles podría alterar los resultados obtenidos por la mayoría de los trabajos¹⁶.

El microorganismo: Aunque un teórico aumento en la virulencia podría justificar el aumento de mortalidad de las infecciones causadas por microorganismos resistentes, hasta el momento no existe evidencia que lo confirme. Diversos estudios han fracasado en demostrar mayor virulencia en los enterococos resistentes a vancomicina que en los sensibles²⁷. Igualmente, los estudios sobre infección nosocomial realizados en centros hospitalarios no han podido demostrar mayor virulencia en aquellas producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (SAOR) con respecto a las cepas sensibles. Sin embargo existe evidencia que sugiere que el SAOR comunitario podría ser mas virulento que al aislado en centros hospitalarios dado la mayor rapidez de duplicación y la mayor proporción de cepas con el gen Pantón-Valentine leukocidin y otros genes que codifican ciertas exotoxinas en el primero²⁸

En cuanto a los Gram negativos, aunque existe abundante evidencia sobre el exceso de mortalidad de las infecciones graves causadas por Gram negativos no fermentadores^{29 30}, especialmente los adquiridos durante la estancia en UCI, no queda muy claro si la adquisición de resistencia en estos microorganismos es la responsable de su letalidad o por el contrario podría incluso reducir su habilidad para infectar al huésped, persistir o proliferar (fitness)²⁷.

El tratamiento: El aumento de morbi-mortalidad de las infecciones causadas por microorganismos resistentes, podría explicarse, al menos en parte, por factores asociados a su tratamiento entre los que se incluyen una disminución de la efectividad³¹, aumento en toxicidad³² y/o insuficiente dosis³³ de los agentes disponible para su tratamiento. Igualmente, el retraso en el tratamiento adecuado³⁴, o la ausencia de agentes eficaces así como el aumento de complicaciones quirúrgicas³⁵ resultantes en estas infecciones podrían justificar el aumento el morbi-mortalidad de estas infecciones.

Diversos estudios clínicos han demostrado que muchos casos de tratamiento inadecuado de infecciones nosocomiales en UCI esta relacionados con la presencia de patógenos resistentes a los antibióticos seleccionados^{36 37 38 39 40}.

Kollef y col.³⁶ analizaron 135 episodios consecutivos de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM) observando que una cuarta parte de los casos de tratamiento inadecuado eran causados por bacilos Gram negativos resistentes. Los pacientes con tratamiento inadecuado presentaban mayor mortalidad y morbilidad que aquellos tratados adecuadamente (52% versus 12%). Mas aun, algunos autores han demostrado que la modificación de la pauta antibiótica inadecuada tras el conocimiento de la etiología microbiológica no mejora el pronóstico de los pacientes inadecuadamente tratados desde el inicio.^{41 42 43}. Igualmente, cada vez existe mas evidencia del impacto de la resistencia antimicrobiana en otras infecciones nosocomiales como son la bacteriemia³⁹, la peritonitis³⁸ y, el shock séptico⁴⁰. Todas ellas, cuando son causadas por microorganismos resistentes, tienen más probabilidad de ser inadecuadamente tratadas conllevando mayor morbi-mortalidad.

2.2. ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LA RESISTENCIA

En las últimas décadas, y en vista del preocupante aumento de las infecciones causadas por microorganismos resistentes y de sus consecuencias a nivel clínico y económico se han propuesto diversas estrategias avaladas por múltiples sociedades científicas, encaminadas al control de la aparición y diseminación de resistencias en centros hospitalarios.^{11 44} .

Dichas estrategias se podrían clasificar en dos niveles de actuación: medidas de control de la infección mediante la utilización de métodos de aislamiento, prevención de la transmisión horizontal y desinfección; y medidas de control antibiótico dirigidas a la contención y racionalización del uso de agentes antimicrobianos. (Tabla 2)

Tabla 2. Sumario de las medidas de control de la infección y de control antibiótico

<u>Medidas de control de la infección</u>	<u>Medidas de control antibiótico</u>
<p>Prevención de la transmisión horizontal</p> <ul style="list-style-type: none">- Lavado de manos- Mecanismos de barrera- Medidas de aislamiento <p>Prevención primaria de las infecciones</p>	<ul style="list-style-type: none">- Optimización del uso antibiótico- Guías, protocolos y educación- Restricción y formularios- Estrategias de secuenciación antibiótica- Desescalamiento

2.2.1 ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LA INFECCIÓN

Las estrategias de control de la infección se podrían dividir en dos categorías: aquellas intervenciones específicas dirigidas a la prevención de la transmisión horizontal de bacterias resistentes y otras dirigidas a la prevención primaria específica de las infecciones nosocomiales (p.ej bacteriemias asociadas a cateterización o Neumonía asociada a ventilación mecánica)

Estrategias como el lavado de manos⁴⁵, mecanismos de barrera⁴⁶ y medidas de aislamiento se encuentran entre las estrategias de prevención de transmisión horizontal y han demostrado su eficacia por lo que su aplicación debería ser rutinaria y universal⁴⁷, sin embargo en muchas ocasiones el aumento de la presión asistencial, con la consecuente sobrecarga a la que se sienten sometidos los profesionales de la salud, dificulta la adecuada adherencia a la aplicación de estas medidas⁴⁸ haciendo necesaria la aplicación de soluciones coste-efectivas que garanticen su aplicación universal⁴⁹.

Las estrategias dirigidas a la reducción de tiempo de ventilación mecánica o estancia en UCI/hospitalaria⁷ y la aplicación de protocolos específicos para la realización de técnicas invasivas^{50 51} también han demostrado su eficacia como medidas de prevención primaria de la infección nosocomial aunque su implementación depende en gran medida de la aceptación por parte del personal involucrado en el cuidado del paciente⁵². Así mismo la reducción del “biofilm” que se forma en la superficie de los dispositivos insertados en el paciente (tubos endotraqueales, catéteres vesicales e intravasculares) mediante la utilización de catéteres impregnados de antibióticos⁵³ o recubiertos de plata⁵⁴, y la utilización de vacunas contra microorganismos resistentes⁵⁵ han surgido en las últimas décadas como estrategias prometedoras para la prevención de infección nosocomial por microorganismos resistentes. Sin embargo, a falta de más estudios clínicos su aplicación rutinaria aun queda por determinar.

2.2.2 ESTRATEGIAS CONTROL ANTIBIÓTICO

Paradójicamente, los antibióticos constituyen parte del problema y la solución de la generación de resistencia antimicrobiana. Desafortunadamente la aparición de resistencias de los microorganismos a los nuevos antibióticos ha sido más rápida que la generación de estos por la industria farmacéutica, especialmente en los últimos años, en los que la salida al mercado de nuevos agentes se ha ralentizado considerablemente⁵⁶.

Intuitivamente cabría pensar que la reducción global del consumo antibiótico seria de utilidad en el control de la resistencia antibiótica. Sin embargo, esta estrategia es difícil de implantar, arriesgada y no siempre efectiva⁵⁷. Así pues diversas sociedades científicas y consensos de expertos han propuesto la aplicación de programas de control antibiótico orientados a la protección o prolongación de los agentes disponibles mediante su racionalización en el uso mas que a la reducción total de su utilización⁵⁸.

La aplicación de programas de control antibiótico, también denominados “antimicrobial stewardship programs” pretenden mediante el desarrollo e implementación de diversas estrategias específicas garantizar la optimización del uso antibiótico en los pacientes hospitalizados con el fin de mejorar su pronóstico, asegurar una terapia coste-efectiva y reducir los efectos adversos del uso antimicrobiano (incluida la resistencia antibiótica)⁵⁹.

Aunque múltiples estudios han constatado una asociación entre la aplicación de diversas estrategias de control antibiótico y la disminución en la incidencia de colonización/infección por microorganismos resistentes, en el consumo, efectos adversos y gasto económico asociado a los antibióticos e incluso en la morbilidad y la mortalidad de la población a la que se aplicó, todavía quedan por determinar cuales son las mejores estrategias de control antibiótico. La carencia de estudios controlados y randomizados en este campo y la frecuente aplicación de múltiples intervenciones simultáneas hacen difícil la evaluación del beneficio de intervenciones individuales⁶⁰.

La elección de una estrategia de control antibiótico determinada debe basarse en los patrones locales de resistencia, el arsenal terapéutico y los medios disponibles en cada centro. Para ello, es deseable la participación de un equipo multidisciplinario compuesto por especialistas en enfermedades infecciosas, farmacología, microbiología y epidemiología clínica, además del compromiso del personal sanitario (médicos, enfermeras, auxiliares etc...) directamente relacionado con el cuidado del paciente y de los estamentos administrativos del centro o área donde se vaya aplicar la intervención. Solo mediante la participación de todos los elementos que componen la red asistencial y de gestión se puede garantizar la calidad en el proceso de aplicación de una estrategia o paquete de estrategias de control antibiótico⁵⁸.

A pesar de haber demostrado la bondad de su aplicación sobre la generación y contención de resistencias antimicrobianas y de que diversas sociedades recomienden su implementación de forma rutinaria^{44 58}, la aplicación de estas estrategias es irregular. En un estudio de prevalencia sobre la utilización de medidas de control antibiótico en 448 hospitales americanos⁶¹ se demostró que tan solo en poco mas de la mitad de los hospitales encuestados se implementaban alguna de las medidas de control antibiótico recomendadas por las sociedades científicas, siendo las mas utilizadas, la restricción de antimicrobianos (54%) y la retroalimentación sobre utilización antibiótica a los médicos responsables de su prescripción (49%).

2.2.2. A. Optimización del uso de los antibióticos

Más del 50% del uso antibiótico global es erróneo, bien sea por el agente elegido, su dosis o duración⁶².

Sin embargo, habitualmente los términos “adecuados y apropiados” han sido utilizados indistintamente en la literatura. Recientemente varios autores han ampliado y diferenciado estos conceptos reconociendo que existen mas variables a considerar en la calificación de la bondad de un tratamiento antibiótico^{63 64 65}. Así, hay que diferenciar entre los términos **adecuado** (significando, suficiente en cuanto a concentración inhibitoria mínima y la penetración del agente en el sitio de infección) de **apropiado** (significando correcto en términos de sensibilidad in-vitro al organismo diana). Sin embargo un tratamiento adecuado y apropiado puede no ser óptimo para tratar un paciente con una infección nosocomial grave o causada por microorganismos resistentes⁶⁶. La aparente mejor evolución observada con la combinación de macrólidos y betalactámicos frente a la monoterapia en el tratamiento de la neumonía comunitaria grave bacteriémica por *S. pneumoniae*^{67 68 69} basada en la sinergia de actividad bactericida de ambos agentes o el efecto inmunomodulador de los macrólidos podría explicar el concepto de terapia **óptima** acuñado por Rello y col.. en una reciente editorial⁶⁵. Por ultimo podría añadirse el termino de **mejor** tratamiento a aquel que incluye todo lo anterior y agrega las mejores condiciones farmacodinámicas del agente.

Más aún, un tratamiento que cumpla todos los requisitos anteriormente expuestos no garantiza siempre una terapia efectiva ya que los mecanismos de defensa del huésped tienen que “poder y querer” participar en la defensa activa de su propio sistema frente al invasor. La experiencia en pacientes inmunocomprometidos podría dar cuenta de este fenómeno⁷⁰.

a. Características fisiopatológicas de los pacientes críticos

Los pacientes críticos a menudo experimentan alteraciones fisiopatológicas que pueden alterar la disposición de los antibióticos administrados. Esto es especialmente importante para aquellos antibióticos hidrofílicos (betalactámicos, aminoglucósidos y glucopéptidos) que pueden sufrir mayores variaciones en su farmacocinética debido a las variaciones en el contenido del líquido extracelular y/o en la función renal o hepática del paciente crítico.⁷¹

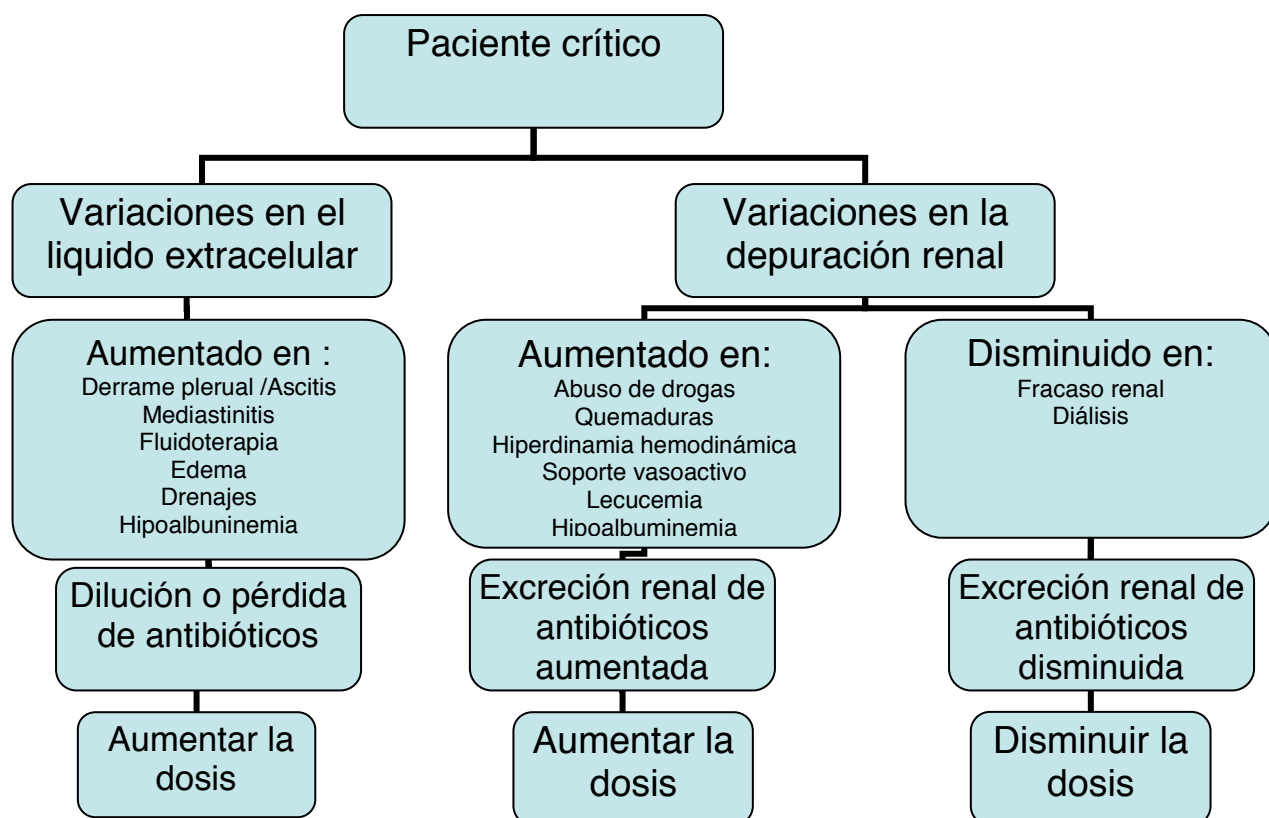
El aumento del volumen de distribución como consecuencia del edema secundario a una sepsis o traumatismo o la sobrecarga de volumen, hipoproteinemia etc... puede aumentar la dilución de ciertos antibióticos. Así mismo el estado hiperdinámico de los pacientes sépticos o grandes quemados y la administración de drogas vasoactivas favorecen el aclaramiento renal de ciertos agentes disminuyendo su disponibilidad en el lugar de la infección⁷².

Por otro lado uno de cada tres pacientes críticos tiene cierto grado de alteración de la función renal y/o hepática lo que dificulta el aclaramiento y eliminación de ciertos antibióticos aumentando el riesgo de toxicidad. En este contexto se debe individualizar la dosis y patrón de administración de diferentes antibióticos, especialmente cuando se utilizan técnicas de reemplazo renal.⁷³

En las circunstancias arriba mencionadas, se deben considerar variaciones en la dosis y frecuencia de administración de los antibióticos administrados con el fin de optimizar la disponibilidad de estos en el foco de infección. (Figura 1)

Figura 1. Condiciones fisiopatológicas o iatrogénicas que afectan la distribución y eliminación de los antibióticos y recomendaciones clínicas en dichas situaciones.

Modificado de ⁷¹



b. Optimización de la dosificación antibiótica

A pesar de que existe abundante evidencia de que las estrategias de prescripción antibiótica dirigidas a la optimización de sus propiedades farmacodinámicas mejoran la mortalidad y morbilidad de los pacientes críticos, el número de estudios que evalúen el impacto de estas estrategias sobre la prevención o retraso en el desarrollo de resistencias en un contexto clínico es más limitado⁷⁴.

Los estudios que correlacionan las pautas de dosificación antibiótica con la formación de resistencia se han realizado sobretudo en laboratorios (“in vitro”) y con determinados agentes (quinolonas)⁷⁵, aunque cada vez proliferan más los estudios realizados en contextos clínicos con una mayor selección de antibióticos⁷⁶.

La forma de administración de cualquier medicamento depende en gran medida de sus características farmacocinéticas (relación entre la concentración del agente en función del tiempo) y farmacodinámicas (relación entre la concentración del agente y su efecto):

La administración de antibióticos considerados **concentración-dependiente** (p.ej quinolonas y aminoglucósidos), cuya eficacia esta relacionada con su Cmax (significando la concentración pico conseguida por una sola dosis) y el cociente AUC/CIM (significando el área bajo la curva concentración/tiempo partido por la concentración inhibitoria mínima) debe hacerse de la manera menos fraccionada que permita su vida media y patrón de toxicidad^{77 78}.

Por el contrario la eficacia de los antimicrobianos considerados **tiempo-dependientes** (betalactámicos, glicopéptidos y oxazolidonas) esta en relación con el porcentaje de tiempo que permanecen por encima de su concentración inhibitoria mínima ($t > \text{CIM}$). Diversos autores han demostrado que para conseguir una eficacia bactericida óptima, los agentes tiempo-dependientes deberían alcanzar concentraciones por encima de su CIM durante al menos el 50%⁷⁹ del tiempo, siendo del 100% en los pacientes inmunodeprimidos. Además, la carencia de efecto post-antibiótico de la mayoría de estos agentes (a excepción del los

carbapenemes) hacen aconsejable el evitar en lo posible periodos “valle” prolongados mediante una pauta de dosificación lo mas fraccionada posible e incluso la administración en forma de perfusión continua^{80 81}.

La información obtenida por los diferentes modelos farmacodinámicos tanto “in vitro” como “in vivo” descritos para la mayoría de los antibióticos sugieren que para controlar o erradicar la resistencia antibiótica en ocasiones, es necesaria la modificación de las pautas de dosificación habituales de estos agentes con el fin de asegurar la mayor exposición posible sin causar toxicidad.⁸² Sin embargo, además de la correcta administración del agente, existen otros factores que pueden disminuir el efecto del tratamiento antibiótico. La escasa penetración de un antibiótico en el tejido infectado diana puede evitar conseguir el nivel de exposición adecuado del agente facilitando la selección de resistencias. Así por ejemplo, la escasa penetración de la vancomicina en el pulmón⁸³, podría justificar la mala evolución clínica descrita en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina²⁶.

c. Inicio y duración de administración antibiótica

Tan importante como administrar el tratamiento adecuado y apropiado, es hacerlo desde el principio y lo más precozmente posible. Diversos estudios han demostrado que retrasos en el inicio del tratamiento antibiótico se asocian a mayor mortalidad^{84 85 86 87}. En este sentido Houch y col.⁸⁴ demostraron una reducción significativa de la mortalidad en los casos de neumonía comunitaria en los que se administra la antibioterapia en las primeras 4 horas. En el mismo sentido, recientemente se ha demostrado que una demora superior a 3 horas en la administración de antibiótico es un factor independiente de mortalidad en pacientes con meningitis neumocócica⁸⁵. Garnacho-Montero y col.⁸⁶ demostraron en una cohorte de 224 pacientes con sepsis que los dos factores independientemente asociados con la mortalidad hospitalaria fueron la gravedad al ingreso (APACHE II) (OR 1,18; IC95% 1,04 a 1,35) y el retraso en el inicio de antibioterapia adecuada (OR 1,09; IC 95%: 1,04 a 1,14). Al analizar los 114 pacientes con shock séptico, el único determinante de la mortalidad fue el retraso en administrar la antibioterapia adecuada (OR 1,06; IC95%: 1,01 a 1,10). En la misma línea, Kumar y col.⁸⁷ en un análisis retrospectivo realizado en 2154 pacientes con shock séptico demostraron una estrecha relación entre el retraso de inicio de antibioterapia y la mortalidad. Así, cada hora de retraso en el inicio del tratamiento antibiótico se asociaba a un descenso de la supervivencia del 7,6%.

Igualmente, el inicio de la antibioterapia debe ser precoz, pero también adecuada ya que existe evidencia que demuestra que la modificación posterior de una antibioterapia inadecuada por otra mas apropiada no mejora el pronóstico de los pacientes tratados incorrectamente^{41 42 43}. Luna y col.⁴² en un grupo de pacientes con NAVM encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre aquellos que recibían tratamiento antibiótico adecuado e inadecuado solo antes de la realización del lavado bronco-alveolar, sin que existiesen diferencias una vez modificado el tratamiento.

Hasta el momento existe escasa evidencia sobre cual es la duración optima de un tratamiento antibiótico para una infección dada. Sin embargo el creciente reconocimiento del riesgo que la exposición prologada a antibióticos tiene sobre el aumento en la generación de resistencias ha llevado a varios autores a intentar definir esta cuestión. Singh y col ⁸⁸ randomizaron pacientes críticos con infiltrados pulmonares y dudoso diagnóstico de NAVM según una escala clínica y radiológica (Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)) a recibir tratamiento con ciprofloxacino (400 mg/8h) durante 3 días o tratamiento a discreción del medico responsable del paciente (grupo control) durante 10-21 días. El CPIS se recalculó tras tres días de tratamiento con ciprofloxacino suspendiéndose éste en aquellos cuyo diagnóstico continuaba siendo dudoso o prolongándose en los que se confirmaba el diagnóstico de NAVM. Los autores no encontraron diferencias en la mortalidad entre el grupo control y el grupo con tratamiento corto, pero si encontró menor estancia en UCI y menor incidencia de superinfección y resistencia antibiótica. Un estudio multicéntrico francés⁸⁹ no encontró diferencias en la mortalidad, duración de ventilación mecánica ni tiempo de estancia en UCI en 401 pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica tratados durante 8 o 15 días. Lo que si observaron es un mayor número de recurrencias en aquellas NAVM causadas *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes tratados con el régimen antibiótico de 8 días. Sin embargo, el porcentaje de microorganismos resistentes en los pacientes con NAVM recurrente fue significativamente superior en el grupo de tratamiento prolongado (15 días).

Denneson y col⁹⁰, basándose en el análisis de los parámetros de resolución clínica de 27 pacientes con NAVM hipotizaron que una semana de tratamiento antibiótico puede ser suficiente para tratar una NAVM a la vez que disminuye el riesgo de aparición de microorganismos resistentes. En la misma línea, las guías para el tratamiento de la sepsis publicadas en el 2004 ⁹¹ recomiendan tratamientos antibióticos de 7-10 días guiadas por los resultados microbiológicos y la respuesta clínica.

Así pues, la aplicación de un tratamiento antibiótico precoz con los agentes adecuados a la dosis y pauta de administración correctos y durante el tiempo necesario, garantizan la mejoría en el pronóstico del paciente disminuyendo el riesgo de complicaciones asociadas a su uso (incluyendo la aparición de resistencias).

2.2.2 B. Guías, Protocolos y Educación.

Las guías de práctica clínica o protocolos se han propuesto como métodos eficaces para optimizar el tratamiento prescrito y para reducir la utilización de tratamiento innecesario. Su utilización se ha asociado a mejoras en el porcentaje de tratamiento apropiado, en el pronóstico de los pacientes tratados, a la reducción de efectos adversos y errores de prescripción y a una mejor utilización de los recursos disponibles para muchas entidades clínicas, incluidas las de origen infeccioso.

Ibrahim y col⁹² describieron como la aplicación de un protocolo de tratamiento de la NAVM basado en los patrones de susceptibilidad local y en el inicio y reevaluación precoz del tratamiento antibiótico en una UCI médico-quirúrgica mejoró el porcentaje de pacientes con tratamiento inicial adecuado (94,2% versus 48% $p<0,001$) acortando en 6,4 días ($p<0,05$) la duración de tratamiento antibiótico y disminuyendo el porcentaje de segundos episodios de NAVM (7,7 versus 24%, $p=0,03$) comparado con un periodo previo donde no se aplicó dicho protocolo. En la misma línea, Shapiro y col⁹³ compararon el impacto de la aplicación de un protocolo de resucitación precoz (en las 6 primeras horas tras el ingreso) en pacientes con sepsis, con un control retrospectivo de pacientes con sepsis manejados convencionalmente. Los pacientes incluidos en el grupo de resucitación precoz (MUST) recibieron una mayor cantidad de fluidos y drogas vasoactivas y tuvieron una cobertura antibiótica mas apropiada (97% versus 88%; $p=0,05$) que los pacientes del grupo control. Esto se tradujo en una reducción del 9,1% del riesgo absoluto de mortalidad a los 28 días (20,3% versus 29,4%; $p=0,3$).

Sin embargo, aunque los efectos de la implementación de protocolos sobre las pautas de utilización antibiótica y su impacto en el pronóstico de los pacientes han sido ampliamente demostrados, el efecto sobre la aparición y diseminación de resistencia antimicrobiana aun queda por demostrar.

En los últimos años se han multiplicado la publicación de guías clínicas avaladas por diversas sociedades científicas que, basándose en la evidencia científica disponible o en la opinión de expertos, recomiendan la aplicación de diversas medidas de diagnóstico y/o tratamiento en diversas condiciones clínicas de carácter infeccioso.^{94 95 96 97} Estos documentos, de carácter general y difusión global están en gran parte dirigidos al abordaje diagnóstico y terapéutico de infecciones causadas por los patógenos responsables mas frecuentemente aislados. Sin embargo, su aplicación real esta limitada por las características particulares del área, la institución o incluso las diferentes unidades dentro de cada institución donde se vayan a ser aplicadas. En un documento de consenso sobre el tratamiento de la NAVM⁹⁸, un panel de expertos de Europa y Latinoamérica constataron que los patógenos responsables de la NAVM y los patrones de resistencia antimicrobiana existentes en sus UCIs eran sustancialmente diferentes a los descritos como responsables de la NAVM en los Estados Unidos recalando la necesidad del conocimiento de los patrones de susceptibilidad local a la hora de desarrollar guías o protocolos de utilización antibiótica en una institución dada.

De la misma manera, la desigual distribución de los recursos logísticos y tecnológicos disponibles influye en el modo de implementación de las guías o protocolos. En la literatura se han descrito múltiples formas de aplicación de diversos protocolos, desde sofisticados modos automatizados a formulas mas sencillas pero igualmente efectivas. La utilización de sistemas automatizados que integran información sobre el paciente, los patrones de susceptibilidad local y las pautas de manejo de diferentes patologías, han demostrado ser un método eficaz para optimizar la selección, dosis y pauta de administración del tratamiento antibiótico evitando la aparición de complicaciones y resistencias asociados a este^{99 100 101}. La aplicación prospectiva de un sistema automatizado de toma de decisiones en la prescripción antibiótica durante un año en la UCI de un hospital terciario⁹⁹ consiguió una reducción del consumo antibiótico global (67% versus 73%, $p<0,03$), reacciones alérgicas al antibiótico prescrito (6,4% versus 13%; $p<0,01$), tratamiento antibiótico innecesario(16% versus 36%, $P<0,01$) e

inapropiado (12 versus 206 casos de disparidades entre el antibiótico prescrito y la susceptibilidad del microorganismo; $p < 0,01$). Sin embargo la aplicación de estos métodos automatizados requiere el soporte técnico adecuado, no asequible en la mayoría de las instituciones. En un estudio sobre la prevalencia de la utilización de medidas de control en 448 hospitales americanos⁶¹ se objetivó que, aunque en el año 2002 el 45% de los hospitales encuestados disponían del soporte informático automatizado, tan solo el 26% utilizaban este formato para la prescripción antibiótica.

La aplicación de guías de práctica clínica o protocolos de prescripción antibiótica a través de métodos mas modestos, generalmente llevados a cabo por equipos multidisciplinarios, han demostrado similar eficacia que los métodos mas sofisticados previamente expuestos. Un estudio cuasi-experimental realizado en un hospital pediátrico en Australia ¹⁰² demostró que la aplicación durante 6 meses de una serie de recomendaciones para el tratamiento de infecciones en forma de cartulinas grapadas a las ordenes de tratamiento, se asoció con incrementos significativas en el porcentaje de prescripciones antibióticas correctas en cuanto al agente seleccionado y dosis para la neumonía y la celulitis orbitaria y periorbitaria) Además durante el periodo de intervención se redujo a la mitad el coste asociado al uso de cefalosporinas de tercera generación. Igualmente, Apisarnthanarak y col. ¹⁰³ describieron como la implementación durante un año de una sencilla intervención multidisciplinaria de control antibiótico fue altamente efectiva en el control de las prácticas de prescripción, resistencia microbiológica y costes relacionados en un hospital de 350 camas de un país en vías de desarrollo.

A pesar de aceptación general de las guías de práctica clínica publicadas en la literatura su implementación dista mucho de ser generalizada. El miedo a la perdida de autonomía sobre las decisiones clínicas o la falta de retroalimentación sobre la efectividad local de la aplicación de éstas podrían justificar la falta de adherencia a su aplicación por los profesionales directamente relacionados con el cuidado del paciente¹⁰⁴. Con el fin de mejorar

la adherencia a las guías clínicas se han desarrollado diversas estrategias de promoción y difusión.

La educación esta considerada como un elemento esencial de cualquier protocolo o recomendación diseñada para influenciar las practicas de prescripción de los profesionales directamente relacionados del cuidado del paciente. Sin embargo, se ha demostrado que la mera difusión pasiva de información sin la incorporación de intervenciones más activas, como son la retroalimentación a los profesionales o la aplicación de hojas de petición, solo tiene un efecto marginal en la modificación de las prácticas de prescripción⁵⁸. Girotti y col.¹⁰⁵ compararon dos técnicas educativas dirigidas a mejorar la adherencia a unas recomendaciones de profilaxis antibiótica en un servicio de cirugía. Los autores observaron que la distribución de dichas recomendaciones en forma de manual (educación pasiva) tuvo un efecto mucho menor en la adecuación de las practicas de prescripción a las recomendaciones (de 11% a 18%, $p=0,06$) que la introducción de una hoja de petición de los agentes prescritos (educación activa) (de 17% a 78%, $p<0,01$).

Igualmente la implicación de personalidades locales (jefes de servicio o profesionales de prestigio local) en el desarrollo, adaptación y difusión de las guías de practica clínica tiene un efecto positivo sobre la aceptación de dichas recomendaciones ya que promueve el sentimiento de autoría por parte del equipo local que ha de implementarlas¹⁰⁶.

Así pues, la experiencia dicta que la mera publicación de las guías de práctica clínica nacionales o internacionales no es suficiente para influenciar los patrones de prescripción antibiótica. Para incrementar las posibilidades de la adopción de dichas recomendaciones en la práctica clínica, es necesaria la adaptación de estas guías a las circunstancias locales con la colaboración de varios estamentos y profesionales en su desarrollo, su difusión de forma fácil y accesible a la vez que la utilización de métodos educativos activos⁵⁹.

2.2.2. C Restricción antibiótica y Formularios

La restricción en el uso de ciertos antibióticos o clases de antibióticos es una estrategia ampliamente utilizada para el control de la resistencia antimicrobiana, la reducción de gastos de farmacia o la limitación de efectos adversos asociados a la utilización de ciertos agentes¹⁰⁷.

El modo de aplicación de programas de restricción antibiótica varía ampliamente dependiendo del medio donde se efectúe, sin poderse haber definido cual es el método más efectivo. El modo mas frecuentemente utilizado es mediante el establecimiento de un “catalogo” antimicrobiano (“formulary”) de manera que solo algunos antibióticos son dispensados libremente por farmacia. La disponibilidad los agentes seleccionados puede estar restringida completamente (“closed-formulary”), estar limitada a ciertas situaciones o infecciones específicas, o depender de la autorización por un equipo especializado en el tratamiento de infecciones nosocomiales. Estos equipos, habitualmente dirigidos por especialistas en enfermedades infecciosas, pueden ejercer el papel regulador de diversos modos; a través de una simple llamada telefónica¹⁰⁸, por orden escrita¹⁰⁹ o mediante medios automatizados mas sofisticados. Independientemente del método utilizado, incluso las estrategias de restricción antibiótica mas flexibles parecen tener un impacto positivo en las pautas de prescripción y en la mejoría de la susceptibilidad antibiótica tanto a los agentes restringidos como a los no restringidos¹¹⁰. Este hecho podría deberse a que, independientemente del modo de hacerlo, el esfuerzo invertido en conseguir la autorización para utilizar un agente restringido hace mas atractiva la opción de prescribir antibióticos de fácil acceso. White y col¹¹⁰ demostraron que tras la implementación durante 6 meses de un programa de restricción antibiótica caracterizado por una amplia flexibilidad en su aplicación, se redujo significativamente el uso de los agentes restringidos y mejoraron las susceptibilidades de los microorganismos Gram negativos a los antibióticos restringidos y a los de libre acceso. Sin embargo, los autores no encontraron diferencias en el impacto clínico

(mortalidad a los 30 días, estancia media o bacteriemia) observado tras la aplicación del programa de restricción con respecto a la etapa previa a su implementación.

Aunque históricamente las estrategias de restricción de determinados agentes se diseñaron con el objeto de minimizar su coste o toxicidad (p.ej reducir la toxicidad de anfotericina liposomal) la mayoría de los programas de restricción antibiótica se han desarrollado como respuesta a aumentos en la incidencia de microorganismos resistentes a los antibióticos en uso.

Sin embargo, la implementación de estrategias de restricción en las unidades de cuidados intensivos no siempre ha sido beneficiosa⁵⁷. El aumento de otros agentes no restringidos, el desconocimiento de los complejos mecanismos de resistencia o sesgos en la metodología y diseño de los estudios que evalúan esta estrategia podrían justificar los resultados contradictorios de los programas de restricción antibiótica en UCI.

La restricción de un antibiótico puede dar como consecuencia de la potenciación compensatoria en la utilización de otros agentes no restringidos, un fenómeno descrito por Burke¹¹¹ como “squeezing the baloon” (la presión sobre un extremo de un balón puede causar la distensión del otro) y que cuya evidencia ha sido extensamente documentada en diversos estudios clínicos^{112 113}. El aumento no intencionado de otros antibióticos tras la restricción de un agente puede asociarse a incrementos en la resistencia a estos. El ejemplo mas evidente de este fenómeno fue descrito por Rahal y col.¹¹³ que objetivaron una reducción del 44% en la incidencia de infecciones causadas por *Klebsiella* resistente a cefalosporinas tras la reducción del 80% en el uso de estas en respuesta a la aparición de un brote epidémico por este microorganismo en un hospital terciario. Sin embargo, esta intervención se asoció a un aumento no intencionado del 141% del uso de imipenem con el consecuente incremento del 69% de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a este antimicrobiano.

Los mecanismos implicados en la aparición de resistencia de ciertos microorganismos a los antibióticos todavía no están completamente aclarados. En teoría, la restricción de un agente o clase de antibióticos suprime o reduce la presión de selección que este agente ejerce sobre los microorganismos expuestos limitando el desarrollo de resistencias al mismo. Sin embargo, la resistencia de un microorganismo a un agente dado puede estar influenciado por el uso de otros agentes no relacionados con éste¹¹⁴. La utilización de diversos antibióticos de la misma o diferente clase puede estar asociada con cambios en la susceptibilidad de un microorganismo dado a otros agentes como resultado del acoplamiento genético de determinantes de resistencia comunes a varias clases de antibióticos. Existen en la literatura múltiples ejemplos demostrando la complejidad de las interacciones entre la utilización de antimicrobianos y la generación de resistencias. Se ha descrito, por ejemplo, la asociación entre la utilización de cefalosporinas o agentes con potente actividad anaeróbica con el aumento en la colonización por *Enterococcus* resistentes a vancomicina^{115 116}. De igual modo existe evidencia de cómo la restricción de cefalosporinas se asocia a aumentos en la susceptibilidad a aminoglucósidos en enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*¹¹⁷. Así pues, a la hora de diseñar una estrategia de restricción de antibióticos como medida de control de la resistencia hay que monitorizar, no solo el agente restringido, sino también la utilización de otros agentes cuyos mecanismos de resistencia puedan solaparse^{58 70}.

El desarrollo y aplicación de estrategias de restricción antibiótica se realiza habitualmente como respuesta a rápidos incrementos en la aparición y diseminación de microorganismos resistentes. Su eficacia en situaciones o contextos de baja resistencia o como medida de prevención de aparición de resistencias no ha sido evaluada.

Normalmente, las estrategias de control antibiótico forman parte de programas mas amplios de intervención que incluyen otras medidas de control de infección aplicados simultáneamente. Este hecho dificulta la evaluación del impacto esta estrategia de forma individual sobre el patrón de resistencias en un contexto dado.

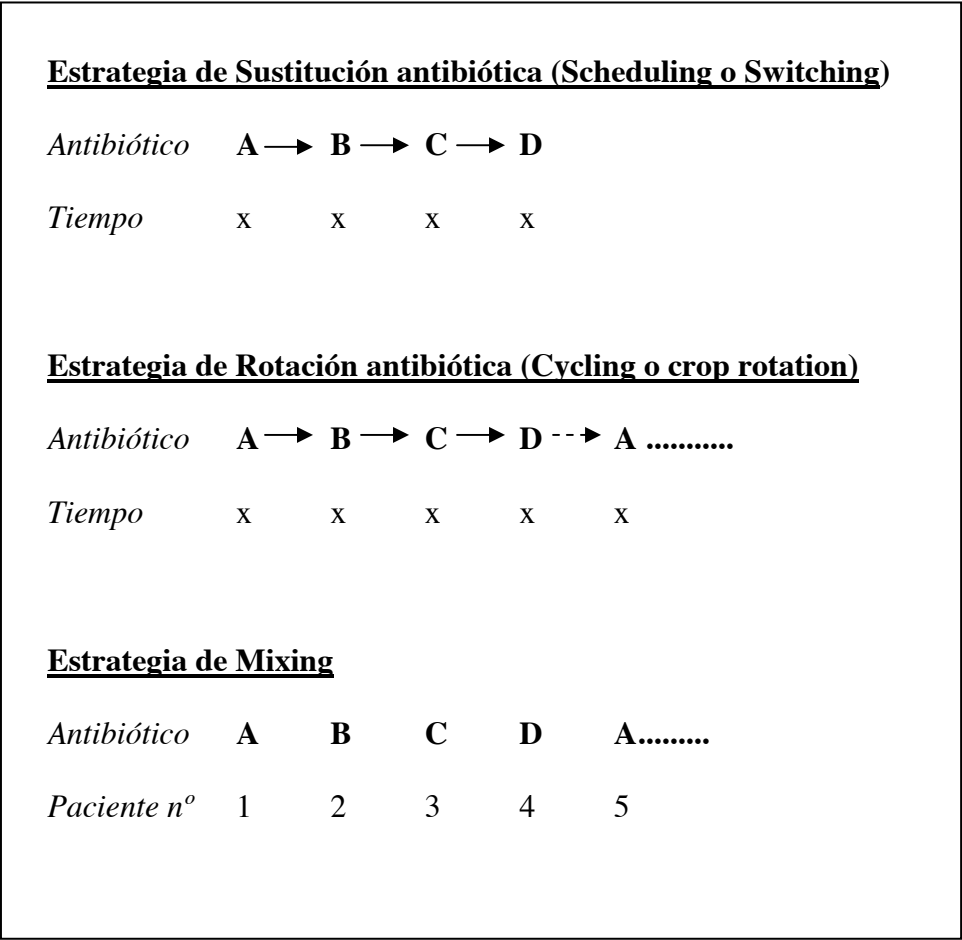
2.2.2. D. Estrategias de secuenciación antibiótica (sustitución, rotación y Mixing)

La alternancia o sustitución programada del uso de antibióticos se ha propuesto como una estrategia eficaz para el control de la resistencia antimicrobiana. Mediante esta estrategia, se sustituye de forma predeterminada un antibiótico o clase de antibióticos por otro agente o clase de agentes que posean un espectro antimicrobiano comparable.

El criterio que marca la pauta de sustitución varía dependiendo de las circunstancias y la estrategia utilizada. En la mayoría de los casos de rotación (“cycling”) o sustitución antibiótica (“scheduling o switching”), el criterio utilizado es el temporal, aunque en ocasiones cambios en el catálogo antibiótico o en los patrones de susceptibilidad local han motivado la secuencia y patrón de cambio antibiótico. La diferencia entre la sustitución y la rotación radica en que la primera establece la sustitución de un antibiótico por otro un número determinado de veces sin volver al agente inicial, mientras que con la rotación antibiótica se establece un patrón circular volviendo tras diversas sustituciones al primer antibiótico reemplazado.

En la estrategia de Mixing, el cambio antibiótico se hace de forma secuencial paciente a paciente, de tal manera que cada paciente consecutivo, candidato a tratamiento antibiótico recibe un agente diferente. (Figura 2)

Figura 2. Esquema de las diferentes pautas de prescripción antibiótica



Las estrategias de secuenciación antibiótica basan su eficacia sobre el control de la resistencia antimicrobiana en las variaciones periódicas de presión antibiótica que generan sobre los microorganismos expuestos.

La presión selectiva ejercida por un antibiótico puede conducir a aumentos en el nivel de resistencia mediante la eliminación de las cepas sensibles a ese agente en la colonia favoreciendo la proliferación de las poblaciones sub-resistentes.

Así, con el uso secuencial de antibióticos, la sustitución de un agente concreto o clase de antibióticos por otro, provocaría modificaciones en la presión antibiótica, limitando la ejercida por el agente retirado que es sustituido por la ejercida por el nuevo agente. De esta manera las modificaciones periódicas en la presión antibiótica limitarían la generación de resistencias al evitar exposiciones prolongadas al mismo agente.

Algunos autores postulan que esta estrategia garantiza a medio plazo un patrón heterogéneo de utilización antibiótica que ayuda a controlar el desarrollo y diseminación de resistencia antibiótica¹³⁶. Sin embargo, esta afirmación solo es plausible para algunos tipos de secuenciación antibiótica (Mixing) a juzgar por las predicciones formuladas por modelos matemáticos¹¹⁸ y algunos estudios clínicos^{119 120}. Con las estrategias de sustitución y rotación antibiótica, aunque el consumo antibiótico global puede resultar equilibrado al final de cada periodo, se generan importantes variaciones en la presión antibiótica ejercida por los agentes secuenciados durante los diferentes ciclos que componen cada periodo, con el consiguiente incremento en la resistencia de los microorganismos expuestos.

Además, la eliminación de la presión selectiva ejercida por un antibiótico al retirar su uso no implica necesariamente la erradicación del material genético responsable del desarrollo de resistencia hacia ese agente en las poblaciones bacterianas expuestas, por lo que su reintroducción posterior podría asociarse a la rápida reaparición de resistencias.

a. Estudios sobre sustitución antibiótica:

Diversos autores han evaluado el impacto clínico o microbiológico de la secuenciación de uno, dos, o mas antibióticos en diferentes contextos clínicos. (Tabla 3). En la década de los 80, los estudios de secuenciación antibiótica se centraron en la alternancia de aminoglucósidos. En la década de los 90, la mayoría de los programas de secuenciación antibiótica evaluados se realizaron sustituyendo cefalosporinas por agentes de clase diferente (carbapenemes, betalactámicos o quinolonas).

Sustitución de un antibiótico.

Kollef y col.¹²¹ observaron una disminución significativa en la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVME) tanto global (6,7 frente a 11,6%; $p=0,028$) como causada por microorganismos Gram negativos resistentes (0,9 frente a 4,0%; $p=0,013$) asociada a la sustitución del agente empírico habitual (ceftazidima) por otro de clase diferente (ciprofloxacino) durante un periodo de 6 meses en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Sin embargo, el mismo grupo ¹²² describió cómo el mismo cambio programado de antibioterapia no influyó de manera significativa en el riesgo de adquisición de *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV) una vez ajustados los factores de riesgo asociados a estos.

Schentag y col.¹²³ describieron como la sustitución de ceftazidima por la asociación de penicilinas de amplio espectro mas aminoglucósidos mejoraba la susceptibilidad antibiótica del *Enterobacter spp* al primer agente (del 54% al 75%). Igualmente, Rice y col¹²⁴ disminuyeron significativamente el porcentaje de colonización/infección de *Klebsiella spp* resistente a ceftazidima (de 28% al 10,2%) tras la sustitución de ceftazidima por piperacilina/tazobactam. Ambos autores objetivaron que la resistencia de los microorganismos evaluados a piperacilina y piperacilina/tazobactam se mantuvo en niveles aceptables, incluso

tras el aumento en el consumo de estos agentes. En la misma línea May y col.¹¹⁵ consiguieron erradicar la incidencia de infección por enterococos resistente a vancomicina en una unidad de cuidados intensivos traumatológicos y de quemados tras la sustitución de cefalosporinas por piperacilina/tazobactam. Otros autores han corroborado el efecto protector que la sustitución de cefalosporinas por piperacilina/tazobactam tiene frente a infecciones por microorganismos productores de betalactamasas y enterococos resistentes a vancomicina^{125 126 127}.

Multitud de estudios han evaluado el impacto de la sustitución de gentamicina por amikacina sobre el patrón de susceptibilidad antibiótica en microorganismos Gram negativos^{128 129}. Estos estudios, de duración variable (de 6 a 60 meses) arrojan resultados desiguales. Mientras que mayoría de los estudios coinciden en que el cambio de gentamicina por amikacina se asocia a una disminución en la resistencia de los microorganismos Gram negativos a la primera, el efecto sobre la susceptibilidad de los mismos a la amikacina es variable.

Sustitución de más de un antibiótico.

Peña y col.¹³⁰ evaluaron el efecto de la sustitución de ceftazidima por imipenem primero y piperacilina/tazobactam después en el control de un brote de *Klebsiella pneumoniae* productor de BLEE (KP-BLEE). Los autores observaron que dicha intervención antibiótica, aplicada en toda la institución, se asoció con una disminución de las infecciones nosocomiales por KP-BLEE en la unidad de cuidados intensivos de 5,7 episodios/1000 paciente día durante el periodote ceftazidima, a 4,9 episodios/1000 paciente día durante la utilización de imipenem a 0,6 episodios/1000 paciente-día en el periodo de utilización de piperacilina/tazobactam. Igualmente, el porcentaje de pacientes colonizados por KP-BLEE disminuyo desde el 24,4% al inicio del periodo de priorización de imipenem hasta 0% al final del periodo de utilización de piperacilina/tazobactam.

Raymon y col.¹³¹ compararon los efectos de una política de secuenciación antibiótica empírica en periodos de cuatro meses de duración con respecto a un periodo basal de prescripción antibiótica no protocolizada. La incidencia de infección nosocomial por patógenos resistentes Gram positivos y Gram negativos disminuyó significativamente de 14,6 y 7,7 en el periodo basal a 7,8 y 2,5/100 ingresos respectivamente tras la secuenciación antibiótica ($p<0,0001$). Los autores también observaron una disminución en la mortalidad atribuible a infección nosocomial (2,9/100 ingresos frente a 9,6/100 ingresos; $p<0,0001$) tras la aplicación de la intervención. En el análisis de regresión logística la secuenciación antibiótica destacó como factor independiente de supervivencia (OR 6,27; 95% CI 2,78-14,16). También se evaluó el coste asociado a esta nueva modalidad terapéutica sin encontrar diferencias significativas con respecto al periodo basal. Similares hallazgos fueron descritos por el mismo grupo al evaluar el efecto de esta estrategia fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos¹³². El periodo en el que se alternaron tres clases de antibióticos se caracterizó por una incidencia de infecciones nosocomiales por microorganismos resistentes significativamente inferior que el periodo previo a la intervención (1,6 frente a 2,5 infecciones/100 admisiones para Gram positivos y 0,4 frente a 1,0 infecciones/100 admisiones para Gram negativos). Curiosamente, la reducción de infecciones por microorganismos resistentes se hizo a expensas de pacientes procedentes de unidades diferentes a la UCI donde se implemento la secuenciación antibiótica. La mortalidad y tiempo de estancia no se vio afectada por la secuenciación antibiótica fuera de la UCI.

Domínguez y col.¹³³ no hallaron diferencias significativas en la seguridad ni la eficacia tras el uso secuencial de tres antibióticos como tratamiento empírico de 271 pacientes hematológicos con síndrome febril. Durante el periodo de estudio, la tasa de infecciones enterocóccicas aumentó de manera significativa de 7% al inicio del estudio hasta un 24% al final.

Utilizando un modelo de cuadrado latino en tres UCIs simultáneamente, Damas y col.¹¹⁹ evaluaron el efecto sobre la susceptibilidad de microorganismos Gram negativos de la implementación de tres regímenes antibióticos diferentes (cefalosporinas, fluoroquinolonas y piperacilina/tazobactam) utilizados secuencialmente durante periodos de 8 meses. Aunque los autores no encontraron diferencias significativas en la susceptibilidad antibiótica global, cuando analizaron los microorganismos aislados en las diferentes unidades en función del antibiótico priorizado encontraron variaciones significativas; objetivaron una disminución significativa de la sensibilidad a ciprofloxacino en las *Pseudomonas aeruginosa* cuando este agente era el utilizado. Igualmente, la susceptibilidad a cefotaxima y piperacilina/tazobactam de las enterobacterias aisladas durante los periodos en los que se utilizaron estos agentes se redujo significativamente. La susceptibilidad a imipenem en las *P. aeruginosa* también se vio afectada durante el periodo de utilización de ciprofloxacino.

Tabla 3. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS MAS IMPORTANTES SOBRE SECUENCIACION ANTIBIOTICA

Autor y año	Objetivo primario	Lugar	Agente inicial (meses)	Agente sustituto (meses)	Impacto clínico	Impacto microbiológico	Observaciones
CAMBIO DE UN ANTIBIOTICO							
Schentag y col 1993 ¹²³	Efecto sustitución en: susceptibilidad Enterobact	Centro hospitalario	CAZ (12m)	PEN ampl espectro + AG (12m)	NR	↑ susceptibilidad de <i>Enterobacter spp</i>	
Rice y col 1996 ¹²⁴	Efecto sustitución en : Control brote KP-RC	Centro hospitalario	CAZ (4m)	P/T(17m)	NR	↓ % colonización por KP-(R)CAZ	
Kollef y col ^A 1997 ¹²¹	Efecto sustitución en: NAVM por BGN ^A	UCI cardiaca	CAZ (6m)	Q (6m)	↓ NAVM global y por BGN ^A		No efecto en adquisición ECC(R)V ^B
Puzniak y col ^B 2001 ¹²²	Colonizacion ECC(R)VAN ^B						
Landman y col 1999 ¹²⁵	Efecto sustitución en: Control borte ECC(R)VAN	Centro hospitalario	3gCEF +CL+VAN (29m)	P/T (23m)	↓ estancia hospitalaria	↓ pacientes con SAOR Y KP-(R)CAZ	
May y col 2000 ¹¹⁵	Efecto sustitución en: Control brote ECC(R)VAN	UCI trauma y quemados	CEF (9m)	P/T (18m)	Erradicacion infección ECC(R)VAN	NR	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de NAVM
Lan y col 2003 ¹²⁶	Efecto sustitución en: colonización/infección por E.coli o KP-BLEE	UCI medica	CAZ (3m)	P/T (6m)	↓ colonización/infección por <i>E.Coli</i> y KP-BLEE	NR	
King y col 1992 ¹²⁸	Efecto sustitución en: Incidencia bacteriemia	Centro hospitalario	GEN (34m)	AMK (30m)	↓ bacteriemia y mortalidad asociada durante AMK	↓ (R)a GEN y AMK durante AMK	
Hammond y col 1990 ¹²⁹	Efecto sustitución en: Susceptibilidad BGN	UCI respiratoria	GEN (12 m)	AMK (7m)	↑ IN durante AMK No DS en tiempo intubación	↑ (R) a AMK y TOB durante AMK	
SECUENCIACION DE DOS ANTIBIOTICOS							
Peña y col. 1998 ¹³⁰	Efecto secuenciación en: Control brote KP-BLEE	UCIs	3gCEF(12m)	IPM (12m) P/T (12m)	↓ infección por KP-BLEE	Eradicacion de colonización KP- BLEE	
SECUENCIACION DE MAS DE DOS ANTIBIOTICOS							
Dominguez y col 2000 ¹³³	Determinar la seguridad y eficacia de secuenciación en pacientes neutropénicos	Unidad hematológica	CAZ+VAN (4m)	CBP (4m) AZT+CFZ (5m) Q+CL (4m)	IN por ECC IN <i>Ebacter cloacae</i>	Sin cambios en susceptibilidad antibiótica	No DS en seguridad/eficacia
Raymond y col ^C 2001 ¹³¹	Efecto secuenciación en: IN por microorganismos (R)	UCI quirúrgica ^C	PEN/CBP/QU/CEF a discreción del medico responsable	Q+CL*/CBP** (3m) P/T*/FEP** (3m)	↓ IN por BGN y CGP R y ↓ mortalidad pot IN ^C	NR	* NAVM ** Peritonitis
Hughes y col ^D 2004 ¹³²	en: UCI ^C Planta ^D	Planta quirúrgica ^D	(12 m)	CBP*/Q+CL** (3m) FEP+CL*/P/T** (3m)	↓ IN por BGN y CGP R no DS en mortalidad ^D		Introduccion lavado manos con sol. alcoholicas No diferencias en coste
Damas y col 2004 ¹²⁰	Efecto secuenciación en: Susceptibilidad BGN	3 UCIs	Diseño de cuadrado latino	CEF (8m) QU (8m) P/T (8m)	NR	↓ susceptibilidad de BGN a los antibioticos priorizados	
Sandiumenge y col. 2006 ¹⁴⁶	Comparacion secuenciacion y Mixing con antibioterapia paciente-especifica para NAVM	1 UCI polivalente	Uso antibiotico Paciente-especifica, no protocolizada (10m)	PRI → RES → MIX (10m) CB (4m) P/T (4m) CEP(4m) CEP (4m) P/T (4m) CB (4m)	↑ IN durante PRI, RES y MIX ↑ IN por ABRC y E.bacterias BLEE en PRI	↑ colonización BGN(R) ↑ ABRC y E.bacterias BLEE y ECC PRI	↑ consumo antibiotico en PRI y en MIX ↑ homogeneidad en PRI y RES

UCI: Unidad de cuidados intensivos; Qx. Quirúrgica;IN: Infección nosocomial;NAVM Neumonía asociada a ventilación mecánica;DS: Diferencia significativa; (R): resistente; ECC: *enterococcus*; CGP:Cocos Gram positivos; BGN: Bacilos Gram Negativos; NR: No reportado;ABRC: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes; SAOR: Staphylococuss aureus resistente a oxacilina;KP: *Klebsiella pneumoniae*;E.bacterias: Enterobacterias BLEE: productoras de betalactamasas de espectro extendido;TOB: Tobramicina;AMK: Amikacina;GEN: Gentamicina; CAZ:ceftazidima; CBP:carbapenemes antipseudomónicos;Q:Ciprofloxacino; QU:quinolonas;VAN: vancomicina; FEP: cefepime; AG: Aminoglucósidos; CL: clindamicina; P/T: Piperacilin/Tazobactam; CEF: Cefalosporinas; 3g: tercera generación; 4g: cuarta generación. IPM: Imipenem. PEN: Penicilinas. PRI: Priorización; RES: Restricción; MIX: Mixing

b. Estudios sobre rotación antibiótica.

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de la terapia rotacional es limitada, dado el escaso numero de estudios, las diferencias en los objetivos perseguidos, la heterogeneidad de las variables analizadas, y las deficiencias metodológicas. Todo ello hace dificulta la comparación entre ellos proporcionando escasas garantías de generalización de los resultados a contextos mas amplios¹³⁴. (Tabla 4)

Aunque las primeras investigaciones publicadas datan de hace mas de 20 años, la experiencia con la terapia rotacional es limitada. En la década de los ochenta, Gerding y col.¹³⁵ rotaron dos tipos de aminoglucósidos (gentamicina y amikacina) en periodos de tiempo que variaban de 3 a 51 meses en función del desarrollo de resistencias observadas a estos agentes. En el estudio observaron fluctuaciones en los patrones de sensibilidad de los microorganismos Gram negativos hacia la gentamicina coincidiendo con variaciones en su consumo. A su vez, utilizando técnicas de tipaje molecular, identificaron el plásmido responsable de la generación de dichas resistencias y describieron su erradicación asociada a una introducción más paulatina de la gentamicina en el último periodo.

Kollef y col.¹³⁶ describieron cómo la rotación sucesiva de tres antibióticos diferentes (ceftazidima, ciprofloxacino y cefepime) en periodos de 6 meses disminuía de manera significativa el porcentaje de tratamiento inapropiado para los Gram negativos (4,1%, 2,1% y 1,6% en los periodos de utilización de ceftazidima, ciprofloxacino y cefepime respectivamente). También se encontró una disminución significativa de la mortalidad en aquellos pacientes con mayor índice de gravedad (APACHEII >15) en el tercer periodo (20,6%) con respecto al segundo (28,4%; $p<0,001$) y primero (29,5%; $p<0,001$).

Gruson y col.¹³⁷ evaluaron el impacto que la rotación de antibióticos asociados a una política de restricción de ceftazidima y ciprofloxacino para el tratamiento de la NAVM tenía sobre la incidencia de esta patología causada por microorganismos resistentes en 3455 pacientes ingresados en una UCI. Tras un periodo de dos años (1995-1996) de tratamiento con

ceftazidima y ciprofloxacino se introdujo durante otros dos años (1997-1998) una política de rotación de beta-lactámicos y aminoglucósidos en periodos de un mes de duración diferenciando el tratamiento de las NAVM de más de una semana de duración de aquellas más precoces. Durante el periodo rotacional se observó un menor numero de NAVM (n=231 frente a 161; $p<0,001$) sobretodo a costa de una disminución significativa de la incidencia de NAVM precoces. Sin embargo no se observaron cambios en la mortalidad asociada, y el patrón microbiológico no vario de forma significativa, salvo por el aumento de la proporción de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (del 40% al 60%) acompañado de una disminución significativa en el uso de vancomicina. Los autores atribuyeron el hecho paradójico de no encontrar diferencias significativas en las neumonías tardías, generalmente causadas por patógenos resistentes, a las características particulares de la unidad donde se realizó el estudio con aparición de resistencias de forma temprana en la evolución de la neumonía. El mismo grupo¹³⁸ evaluó el impacto a largo plazo de la misma estrategia de rotación antibiótica esta vez aplicada sin supervisión y reintroduciendo la ceftazidima y el ciprofloxacino (1999-2000) sobre la incidencia de NAVM por bacilos Gram negativos. Los autores confirmaron el mantenimiento en la disminución significativa de la incidencia de NAVM total en este último periodo (16,3%) con respecto al periodo basal (23%) $p<0,02$, especialmente a expensas de NAVM precoz (5,9% frente a 13%) $p<0,02$. Sin embargo, la incidencia de NAVM tardía aumentó (94%) en este ultimo periodo con respecto a los dos periodos previos, alcanzando significación estadística con respecto al periodo de no-rotación (86,6%) $p<0,02$ con un aumento no significativo de los bacilos Gram negativos potencialmente resistentes. A pesar de ello la susceptibilidad global de los Gram negativos mejoró para la mayoría de los betalactámicos durante los periodos de rotación antibiótica.

Bradley y col.¹³⁹ evaluaron el impacto que la introducción de una pauta de rotación antibiótica asociada a la puesta en marcha de medidas de prevención de infección tenia sobre la colonización de *Enterococcus* resistentes a glicopéptidos (ERG) en una Unidad

Hematológica. Tras 4 meses de tratamiento empírico con ceftazidima, se completó un periodo de 8 meses de tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam asociado al entrenamiento y desarrollo de medidas de control de infección consistentes en identificación de los portadores de ERG, educación intensiva del personal sanitario y los pacientes sobre transmisión cruzada y lavado de manos con clorhexidina al salir de la habitación; en un tercer periodo se reintrodujo la ceftazidima como tratamiento empírico de elección sin eliminar las medidas de control de infección previamente impuestas. La tasa de incidencia de colonización por ERG descendió significativamente en el segundo periodo del 57% a un 19% ($p < 0,0001$) para volver a resurgir en el tercer periodo alcanzando una incidencia del 36%. La aparición de casos clínicos solo se observó en los periodos de alto índice de colonización. Los autores sugirieron el tratamiento con ceftazidima como principales responsables del aumento de la tasa de adquisición de ERG en el tercer periodo.

Moss y col.¹⁴⁰ no encontraron diferencias significativas en la prevalencia de colonización e infección por microorganismos resistentes tras rotar, durante 18 meses, tres clases de antibióticos (imipenem, piperacilina/tazobactam y ceftazidima + clindamicina o cefepime) en dos periodos de tres meses de duración cada uno en una UCI pediátrica.

Resultados similares fueron descritos por Tolzis y col.¹⁴¹ que compararon la rotación mensual de aminoglicósidos y betalactámicos con una política no restrictiva a juicio del médico responsable del paciente en dos UCIs neonatales contiguas. Los autores no observaron diferencias significativas entre las dos estrategias antibióticas en la reducción del reservorio de bacilos Gram negativos.

Igualmente, el grupo de Warren, Merz y col. evaluaron el impacto de la implementación de un programa de rotación antibiótica sobre la incidencia de colonización¹⁴², patrón de utilización antibiótica¹⁴³ y porcentaje de tratamiento antibiótico empírico adecuado¹⁴⁴ en una UCI médico-quirúrgica. Tras un periodo de 5 meses (periodo basal) caracterizado por una política de prescripción antibiótica a juicio del medico responsable del

paciente, se inicio un programa de rotación antibiótica de 24 meses de duración incluyendo cefalosporinas de 4º generación (cefepime), fluoroquinolonas, carbapenemes (imipenem o meropenem) y penicilinas de amplio espectro con inhibidores de betalactamasas (piperacilina/tazobactam). Todos los antibióticos seleccionados, excepto la piperacilina/tazobactam fueron rotados dos veces, una primera rotación cuatrimestral, y otra segunda vez con periodicidad trimestral. Los autores no encontraron diferencias significativas entre el periodo rotacional y el periodo basal en la incidencia de adquisición de colonización entérica por *P. aeruginosa* y enterobacterias resistentes a ninguno de los antibióticos seleccionados. Tampoco se demostraron aumentos significativos en la incidencia de infección nosocomial ni en la proporción de bacterias Gram negativas aisladas en bacteriemias nosocomiales y NAVM entre el periodo y el periodo basal. Durante el periodo rotacional se observó un aumento significativo del tiempo medio de estancia en UCI (8,7 días) con respecto al periodo basal (7,7 días) $p < 0,01$ ¹⁴². Cuando analizaron el patrón de uso antibiótico durante el periodo rotacional observaron que, aunque el antibiótico seleccionado era el mas prescrito durante su periodo de rotación, solo el 64% de los pacientes recibieron el antibiótico seleccionado durante su correspondiente rotación. Así mismo, encontraron un 11% de tratamiento empírico inadecuado sin observar diferencias significativas entre el periodo basal y el rotacional¹⁴⁴. Aunque no lo cuantificaron, los autores concluyeron que durante el periodo rotacional se consiguió un patrón antibiótico mas heterogéneo que durante el periodo basal¹⁴³.

Contrariamente, van Loon y col.¹¹⁹ encontraron que la rotación cuatrimestral de quinolonas (levofloxacino) y betalactámicos (cefpirome y piperacilina/tazobactam) generó, además de un aumento del 24% en el uso antibiótico global, patrones homogéneos de utilización antibiótica provocando incrementos en la presión de colonización por el agente priorizado en su correspondiente periodo de rotación. Estas diferencias en la presión de colonización se tradujeron en aumentos significativos en la adquisición de colonización por Gram negativos resistentes al antimicrobiano priorizado en cada ciclo con respecto a los

periodos en los que no se priorizaba, especialmente con fluoroquinolonas (RR 3,2; CI 95%: 1,4 a 7,1) y piperacilina/tazobactam (RR 2,4; IC95%: 1,2 a 4,8).

Bruno-Murtha y col.¹⁴⁵ implementaron una política de rotación antibiótica en áreas de baja presión antibiótica. Durante 24 meses y de forma cuatrimestral rotaron fluoroquinolonas, y betalactámicos (cefalosporinas y piperacilina/tazobactam) como terapia empírica de infecciones nosocomiales en dos hospitales comunitarios (uno de ellos universitario). La rotación antibiótica no demostró mayor eficacia en la reducción de la incidencia de infección nosocomial o de efectos adversos relacionados con los antibióticos. El consumo antibiótico global fue un 14,7% superior durante el periodo rotacional con respecto al periodo basal con un aumento del 31% en el coste relacionado.

A la luz de la evidencia disponible hasta el momento no existe suficiente información para recomendar la utilización rutinaria de rotación antibiótica como medio para prevenir o reducir la resistencia antimicrobiana. La sustitución de un antimicrobiano por otro puede de manera transitoria disminuir la presión selectiva y reducir la resistencia a dicho agente, pero salvo que se haya podido eliminar el mecanismo o determinante de resistencia a ese agente en la población bacteriana, la reintroducción del agente original volverá a seleccionar su expresión con el consiguiente incremento en la resistencia⁵⁸.

Tabla 4. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS MAS IMPORTANTES SOBRE ROTACION ANTIBIOTICA

<i>Autor, año y referencia</i>	<i>Objetivo primario</i>	<i>Lugar</i>	<i>Periodo basal(PB) / Grupo control</i>	<i>Agente rotado (meses) Orden rotación</i>	<i>Impacto clínico</i>	<i>Impacto microbiológico</i>	<i>Intervenciones paralelas/otros resultados</i>
Gerding y col. 1991 ¹³⁵	Efecto de la rotación en la susceptibilidad antibiótica a GEN	Centro Hospitalario	GEN (3m)	AMK(26m) GEN(12m) AMK(27m) GEN (51m)	NR	↓ R a GEN R durante uso AK ↑ R a GEN durante el uso de GEN	Traslado a otro hospital. Determinación genotípica de las cepas resistentes
Kollef y col. 2000 ¹³⁶	Efecto de la rotación en el % de tratamiento inapropiado	2 UCIs	CAZ I (6m)	CIP(6m) II FEP(5m) III	↓ mortalidad en pacientes graves (APACHE II>15)	NR	↓ % de tratamiento inapropiado para BGN
Grusson y col. 2000 ^{137 A} 2003 ^{138 B}	Efecto de la rotación en: ^A Incidencia de NAVM por BGN R ^B Efecto a largo plazo	1 UCI	CAZ + Q (24m)	β-lactam y AG* ^A ciclos de 1 m (24m) ^B ciclos de 1 m (36m)	^A ↓ NAVM < 7 días ^B ↓ NAVM y NAVM < 5 días ^B ↑ NAVM tardía	^A ↓ incidencia SAOR ^B ↓ NAVM <i>B. cepacia</i>	^A Restricción de CAZ y Q ^B Reintroducción CAZ y Q No efectos en mortalidad
Bradley y col. 1999 ¹³⁹	Efecto de la rotación en la adquisición de ECC(R)GLI	Unidad de hematología	CAZ (4m) I	P/T* (8m) II CAZ* (4m) III		↓ adquisición ECC(R)GLI en ciclo P/T ↑ NS ERG en ciclo CAZ	*Introducción de medidas de control de infección
Moss y col. 2002 ¹⁴⁰	Efecto de la rotación sobre la colonización por microorganismos (R)	UCI pediátrica	(amplio espectro + desescalamiento)	IPM (3m) I y IV P/T (3m) II y V CAZ/CLI (3m) III y VI	No cambios en la prevalencia de bacteriemia	No cambios en colonización por microorganismos(R)	
Tolzis y col. 2002 ¹⁴¹	Efecto de rotación en la colonización por BGN	2 UCIs neonatales	Uso antibiotico sin restricción en dos unidades contiguas	GEN P/T ciclos de 1 m (24m) CAZ	-	No efecto en la disminución de BGN (R)	Determinación genotípica de las cepas resistentes
Warren y col. 2004 ^{142 C} Mertz y col. 2004 ^{143 D} Mertz y col 2006 ^{144 E}	Efecto de rotación en: ^C Colonización/infección enterica por BGN (R) ^D Patrón de uso antibiotico ^E Tratamiento antibiótico empírico inapropiado	UCI polivalente	PB observacional (5m)	FEP (4m) I y V FQ (4m) II y VI CBP (4m) III y VII P/T (4m) VIII	^C ↑ estancia media en UCI durante la rotación No cambios en NAVM, bacteriemia o mortalidad	^C No cambios en la adquisición de colonización enterica por microorganismos (R)	^D Rotación favorece la heterogeneidad antibiotica. ^E No cambios en el % de tratamientos empíricos inapropiados durante rotación
Van Loon y col. 2005 ¹¹⁹	Efecto de la rotación en la adquisición de BGN (R) al antibiótico en uso	UCI quirúrgica	NR	FQ (4m) I β-lactam (CPM)(4m) II FQ (4m) III βlactam (TZP) (4m) IV	-	↑ adquisición colonización por BGN (R) al antibiótico en uso	Rotación aumenta el uso global antibiótico
Bruno-Murtha 2005 ¹⁴⁵	Viabilidad de la rotación antibiotica en dos hospitales comunitarios	Plantas de hospitalización	NR	FQ (3m) I y V BLI (3m) II y VI FQ (3m) III y VII CFs (3m) IV y VIII	No cambios en la incidencia de infección nosocomial	↓ NS en la prevalencia de ECC(R)GLI y BGN resistentes a CAZ	Rotación aumenta el uso antibiotico y el coste asociado
Martinez y col 2006 ¹⁴⁷	Comparar la rotación vs Mixing de β-lactámicos antipseudomónicos y Q en adquisición de BGN (R)	2 UCIs polivalente	UCI 1 4 m Mixing ↓ 4 m rotación	UCI 2 4 m rotación ↓ 4 m Mixing	No cambios en la infección nosocomial	↑ adquisición de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a βlactámicos durante Mixing	

NAVM Neumonía asociada a ventilación mecánica; (R): resistente; ECC: *Enterococcus*; BGN: Bacterias Gram Negativas; NR: No reportado; SAOR: *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina; AMK: Amikacina; CAZ: ceftazidima; CTX: ceftriaxona; Q: ciprofloxacino; CBP: carbapenemes antipseudomónicos; QU: quinolonas; CEF: Cefalosporinas; VAN: vancomicina; GEN: gentamicina. FEP: cefepime; AG: Aminoglucósidos; CL: clindamicina; P/T: Piperacilin/Tazobactam; FQ: Fluoroquinolones, BLI: Betalactámicos-inhibidores de betalactamasa. CPM Cefpirome. IPM: Imipenem. GLI: Glucopéptidos PB: Periodo basal

c. Estudios sobre Mixing.

La estrategia de Mixing establece una pauta de secuenciación antibiótica individualizada, de manera que a cada paciente consecutivo con sospecha de infección nosocomial recibe uno de los antibióticos seleccionados según un orden predeterminado. El Mixing, según las predicciones formuladas por modelos matemáticos¹¹⁸, se ha propuesto como una estrategia útil en el control de la resistencia al garantizar un patrón heterogéneo de utilización antibiótica. Sin embargo, la evidencia clínica sobre esta estrategia es limitada y sus resultados no siempre confirman las predicciones realizadas por los modelos matemáticos.

Sandiumenge y col.¹⁴⁶ cuantificaron el grado de heterogeneidad antibiótica de varias estrategias de prescripción antimicrobiana (estrategia basada en el paciente, secuenciación antibiótica y Mixing) en el tratamiento del a NAVM en una UCI mediante la modificación de una formula matemática tomada de ecuaciones destinadas a cuantificar la diversidad biológica en un ecosistema dado. Los autores demostraron, de acuerdo con las predicciones formuladas por los modelos matemáticos que la estrategia de Mixing conseguía un patrón heterogéneo de uso antibiótico. Sin embargo, la estrategia de Mixing fue inferior en el control de la colonización por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes así como el de otros Gram negativos potencialmente resistentes (*P. aeruginosa* y enterobacterias) que una estrategia mas individualizada basada en los factores de riesgo del paciente y exposición antibiótica previa.

Martínez y col.¹⁴⁷ demostraron que una estrategia antibiótica en la que se rotaron mensualmente cuatro antibióticos antipseudomónicos fue más efectiva que la secuenciación de los mismos antibióticos utilizando una estrategia de Mixing en el control de la adquisición de cepas de Gram negativos entéricos no fermentadores resistentes a los antibióticos secuenciados. Los autores observaron un pobre cumplimiento de los protocolos de utilización antibiótica en ambas estrategias y un aumento de *P. aeruginosa* resistente a todos los antibióticos secuenciados durante el periodo de Mixing que alcanzo diferencia significativa para el cefepime (9% frente 3%, $p < 0,01$).

2.2.2.F. Desescalamiento antibiótico

El desescalamiento terapéutico es una estrategia de prescripción antibiótica que persigue garantizar el adecuado tratamiento en aquellos pacientes con sospecha de infección nosocomial evitando a su vez la utilización antibiótica excesiva y las consecuencias de su mal uso.

Esta estrategia consta de dos pasos o escalones. El primer paso implica la aplicación de una prescripción antibiótica empírica agresiva utilizando agentes de amplio espectro con la intención de cubrir todos los microorganismos posibles responsables de una infección determinada, incluidos los resistentes. El segundo escalón consiste en el estrechamiento (disminución del espectro antimicrobiano), simplificación (reducción del número de agentes), acortamiento (reducción del tiempo de antibioterapia) o incluso retirada de la cobertura antibiótica basados en la información microbiológica obtenida y la respuesta clínica observada durante las primeras 48-72 horas.

El fracaso en la administración de una antibioterapia adecuada a un paciente con infección grave se ha asociado consistentemente con una mayor mortalidad y mortalidad. Son numerosos los estudios publicados que constatan que los pacientes que reciben un tratamiento antibiótico inicial adecuado en el tratamiento de neumonía nosocomial, bacteriemia nosocomial y otras infecciones graves en la UCI incluyendo sepsis grave y shock séptico tienen mayor probabilidad de sobrevivir que aquellos que no lo hacen ³⁶⁻⁴⁰. A su vez, el tratamiento no solo ha de ser apropiado, sino, serlo desde el principio ⁴¹⁻⁴³ e iniciarse de manera precoz ⁸¹⁻⁸⁴.

Así pues, teniendo en cuenta la importancia de la administración precoz de un tratamiento empírico apropiado en los pacientes críticos, la estrategia de desescalamiento garantiza, mediante la aplicación de antibioterapia empírica de amplio espectro y en ocasiones combinación de más de un agente la cobertura de todos los microorganismos potencialmente responsables de una infección determinada (incluyendo los resistentes).

Por otro lado, el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro puede favorecer la aparición de patógenos multiresistentes, especialmente en exposiciones prolongadas y a concentraciones subóptimas. Con el objeto de minimizar el riesgo de resistencias y efectos adversos se debe reevaluar la utilización de agentes de amplio espectro tan pronto como este disponible la información microbiológica o se denoten cambios en la evolución clínica del paciente (habitualmente en las primeras 48-72h).

La evidencia de la eficacia y efectividad de esta estrategia es limitada, sin existir hasta el momento ningún estudio randomizado, controlado que compare esta estrategia con cualquier otra política de prescripción antibiótica. Aunque el desescalamiento antibiótico se considera hoy en día como parte integrante de los programas de control antibiótico, su impacto en el pronóstico todavía continúa en entredicho. Algunos autores describen un efecto positivo del desescalamiento sobre el pronóstico de los pacientes con NAVM^{148 149} frente a otros que no encuentran diferencias^{92 150} o incluso proclaman aumentos en la mortalidad¹⁵¹.

Estudios previos a la conceptualización del desescalamiento como estrategia antibiótica pero que ya incluían los principales elementos del desescalamiento en sus protocolos obtuvieron resultados dispares. Así, Namias y col.¹⁵² evaluaron la aplicabilidad de la utilización de antibióticos de amplio espectro en el tratamiento empírico de las sepsis en una UCI quirúrgica y el impacto en la aparición de resistencias. En su protocolo de actuación se contemplaba el ajuste del espectro antibiótico según los resultados microbiológicos o bien la retirada de estos en caso de cultivos negativos. De los 183 tratamientos empíricos de sepsis evaluados, uno de cada cuatro suspendieron el tratamiento, el 17% de los casos ajustaron el espectro antibiótico según el antibiograma y en el 1% de los casos continuaron el mismo antibiótico guiados por los resultados microbiológicos. El porcentaje de violaciones de protocolo (no se siguieron las recomendaciones de los resultados microbiológicos) fue muy elevado (43% de los casos). Los autores no encontraron diferencias en la selección de patógenos emergentes ni incrementos en las resistencias de los patógenos habituales.

Aoun y col.¹⁵¹ evaluaron el impacto de la utilización empírica de imipenem en pacientes no neutropénicos oncológicos con procesos infecciosos graves y en los que a las 72 horas, una vez identificado el microorganismo responsable de su patología infecciosa se aleatorizó bien a seguir con el tratamiento inicial o al cambio a un tratamiento ajustado a los datos microbiológicos. Los autores consiguieron la identificación microbiológica en el 77,2% de los pacientes aleatorizando al 61,9% de ellos. El grupo de pacientes que continuó con el tratamiento inicial evolucionó favorablemente en el 88,5% de los casos frente al 72,5% en aquellos en los que se ajustaba el tratamiento ($p<0,05$) sin existir diferencias en el número de superinfecciones en ambos grupos.

Ibrahim y col.⁹² evaluaron la eficacia de la aplicación de una nueva guía terapéutica en 52 pacientes con NAVM que incluía la administración precoz de tres antibióticos (imipenem/cilastatina, ciprofloxacino y vancomicina) y desescalamiento precoz en base a la información microbiológica a las 48h. Los autores fueron capaces de retirar un antibiótico en el 36,5% de los casos y dos en el 61,5%. Los autores, consiguieron ampliar el porcentaje de pacientes tratados de forma apropiada (de 48% a 94,2%, $p<0,001$) y reducir la duración media de tratamiento antibiótico. Sin embargo no consiguieron mejorar la mortalidad ni la estancia en UCI.

Igualmente Leone y col.¹⁵³ evaluaron el impacto del tratamiento empírico adecuado en pacientes con shock séptico ingresados en UCI. Aunque la heterogeneidad de infecciones incluidas impedía la utilización de una estrategia terapéutica inicial común, el 80% de los tratamientos incluyeron dos o tres antibióticos. A las 72 horas, el 80% de los casos evaluables modificaron su tratamiento inicial, realizando desescalamiento en el 64% de los casos (bien en monoterapia, retirando alguno de los antibióticos iniciales (42%) o con antibióticos de espectro más reducido o menor coste (22%).

El desescalamiento, fue la causa más importante de modificación antibiótica en un grupo de 121 NAVM evaluada por Rello y col.¹⁴⁸ constituyendo el 31,4% de los episodios sin existir diferencias significativas con respecto al modo de recogida de muestras (broncoscopio o aspirado

traqueal). El porcentaje de desescalamiento en pacientes con bacterias Gram negativas no fermentadoras (*Pseudomonas aeruginosa*) (2,7%) fue significativamente inferior al realizado en otros patógenos (48%). Igualmente se realizó menos desescalamiento en los casos de NAVM tardía (12,5%) con respecto a los episodios más precoces (40,7%) ($p<0,05$). La mortalidad de los pacientes en los que se realizó desescalamiento antibiótico (18,4%) fue significativamente menor que en los pacientes en los que se mantuvo la terapia inicial (43,4%) ($p<0,05$). Datos similares se desprenden de un reciente estudio realizado por Leone y col.¹⁵⁴ que evaluó, en un estudio prospectivo, observacional la estrategia de desescalamiento en 115 pacientes con NAVM en una UCI. Los autores encontraron un porcentaje global de desescalamiento del 41,7%, siendo este porcentaje superior en aquellos pacientes con NAVM tardía (72,2%) respecto a aquellos con NAVM precoz (27,8%).

En un reciente estudio multicéntrico observacional¹⁴⁹ se documentó la frecuencia y consecuencias de la aplicación de la estrategia de desescalamiento antibiótico en 398 pacientes con NAVM. La aplicación de desescalamiento antibiótico se dio en el 22,1% de todos los pacientes, siendo más frecuente en pacientes tratados inicialmente con carbapenemes (36,3%) seguido de aquellos tratados con cefepime (28,8%), piperacilina/tazobactam (22,7%) y quinolonas (11,4%). El desescalamiento se produjo más frecuentemente mediante la reducción en el número de agentes prescritos que mediante la utilización de agentes con menor espectro de acción. El 26,8% de los procesos de desescalamiento se produjeron cuando se identificó el patógeno responsable de la infección (49,5% de los casos) en contraposición con los casos en los que no hubo identificación microbiológica (6,5%). La mortalidad en aquellos pacientes en los que se pudo aplicar desescalamiento fue significativamente menor (17%) que en aquellos en los que no se cambió el antibiótico inicial o en los que tuvo que ampliarse la cobertura antibiótica (escalamiento) (42,4%) ($p<0,001$). Otro estudio multicéntrico observacional¹⁵⁰ realizado en 24 UCIs españolas sobre 258 pacientes con neumonía nosocomial tratados inicialmente con imipenem ±

aminoglucósidos/glicopéptidos mostró porcentajes similares de desescalamiento (23%) y de identificación microbiológica de las muestras tomadas (53,7%). El porcentaje de desescalamiento fue mucho menor en los pacientes con neumonía nosocomial producida por patógenos multiresistentes (23%) que cuando era producida por el resto de patógenos (68%) $p<0,001$ y no se realizó en caso de no documentarse ningún microorganismo. En el 16% no se aplicó desescalamiento a pesar de que la información microbiológica lo aconsejaba (violación de protocolo). Sin embargo, contrariamente al estudio multicéntrico americano, el porcentaje de respuesta clínica favorable fue similar en los pacientes en los que se desescaló que en aquellos en los que se continuó con el mismo tratamiento empírico.

A pesar de que las diferencias en la conceptualización y aplicación práctica del desescalamiento antibiótico en la práctica clínica hacen poco comparables los resultados obtenidos con la implementación de esta estrategia, sus potenciales beneficios tanto para el paciente como para la ecología microbiana de las UCIs donde se aplican la convierten en un elemento importante en la contención de resistencias antimicrobianas y de costes.

2.2.3 DIFICULTADES EN LA EVALUACION DE PROGRAMAS DE CONTROL ANTIBIOTICO

2.2.3. A. Problemas en la realización de estudios clínicos de control antibiótico.

La mayoría de los estudios que evalúan intervenciones de control antibiótico arrojan resultados más o menos espectaculares y en ocasiones contradictorios. Sin embargo la disparidad de los objetivos perseguidos y las diferentes metodologías aplicadas no permiten comparar sus resultados restando validez externa a sus conclusiones.

La gran mayoría de los estudios sobre control antibiótico utilizan una metodología cuasi-experimental con un formato “antes-después” que además está vagamente definido en sus secciones de material y métodos¹³⁴. La imposibilidad de randomizar pacientes a diferentes intervenciones, bien por cuestiones éticas, logísticas o por ser intervenciones urgentes en el contexto de brotes epidémicos debilita la validez interna de estos estudios.¹⁵⁵

La aparición y proliferación de microorganismos resistentes esta influenciada por multitud de factores. Aunque la presión antibiótica es uno de los más importantes, no hay que olvidar la participación de otras variables, frecuentemente no consideradas en la ecuación general y que pueden influir en el desarrollo de resistencias actuando como variables de confusión (variables que pueden afectar el resultado en la misma dirección que la variable sujeta a intervención). Este hecho, obliga, antes de demostrar una causalidad entre un resultado obtenido tras la implementación de una intervención, a descartar otras explicaciones alternativas que pudieran justificar los resultados. Para ello es necesario despejar el efecto de variables de confusión que puedan haber concurrido durante la intervención o el efecto de sesgos estadísticos como son el efecto de regresión a la media (tendencia a retornar a valores normales tras la aparición de una alteración), de maduración (cambios en los mismos pacientes a lo largo del tiempo) o las variaciones estacionales en los resultados¹⁵⁵.

Entre las variables de confusión mas relevantes en los estudios sobre epidemiología y dinámica de resistencia antibiótica se cuentan las variables relacionadas con la presión antibiótica, la presión de colonización y las medidas de control de la infección.

La cuantificación los agentes antimicrobianos realizada por los diferentes trabajos publicados sobre control antibiótico es a menudo incompleta y muy heterogénea dificultando la comparación entre ellos¹³⁴. En muchas ocasiones solo se cuantifica el antibiótico o antibióticos sujetos a intervención ignorando la participación de otros agentes cuya influencia en la generación de resistencias puede ser importante. Además, el uso antibiótico se determina generalmente en unidades absolutas o en porcentajes de uso sin la integración de parámetros temporales de utilización. Para optimizar las comparaciones de exposición antibiótica entre unidades o países seria aconsejable utilizar las unidades “Defined Daily Dose –DDD) propuestas por la OMS¹⁵⁶.

En cuanto a las variables microbiológicas, la definición de los patógenos considerados como resistentes es en ocasiones vaga e imprecisa, y pocos estudios hacen un estudio de sensibilidad de los microorganismos ampliado a otros antibióticos aparte de los agentes sujetos a intervención¹³⁴.

Muchos trabajos evalúan el impacto de la aplicación de medidas de control antibiótico sobre la incidencia de colonización, infección nosocomial o ambas. La colonización habitualmente precede a la infección que representa un pequeño porcentaje de ésta (fenómeno de “punta del iceberg”). Por lo tanto la medida de la presión de colonización y sus variaciones temporales han de tenerse en cuenta en la evaluación de la resistencia antibiótica¹⁵⁷.

Se debe diferenciar la introducción de cepas resistentes en un sistema determinado de aquellas resistencias que aparecen de novo. Igualmente, la diferenciación entre colonización endógena (adquisición de microorganismos “de novo” por mutación o selección de cepas resistentes) o exógena (habitualmente por transmisión cruzada secundaria al fallo de medidas de control de la infección) debe ser adecuadamente determinada antes de implementar cualquier intervención de control de las resistencias antibióticas¹⁵⁸.

La introducción de resistencia en un lugar concreto puede ser detectada mediante el cultivo de muestras tomadas de los pacientes lo mas precozmente tras su ingreso. Sin embargo esto no siempre es posible y aunque queda por determinar el momento óptimo de la toma de muestras que nos ayude a diferenciar entre la introducción de resistencia o su aparición de novo, el cribaje o “screening” del paciente en las primeras 48 horas tras su ingreso parece ser lo suficientemente sensible para este propósito. Igualmente, el muestreo del paciente al alta y en momentos predeterminados durante su ingreso proporciona información útil para conocer la incidencia de adquisición y erradicación.

De igual forma la caracterización genotípica de las muestras microbiológicas obtenidas de los pacientes es hoy por hoy el método más fiable para detectar la incidencia de transmisión cruzada. Sin embargo, su costosa y lenta realización ha motivado que la mayoría de los trabajos publicados no realicen esta técnica. La aparición de nuevos métodos de caracterización genotípica “a tiempo real” o la simulación de los mecanismos de transmisión utilizando modelos matemáticos puede facilitar el conocimiento de las diferentes rutas de transmisión en el futuro ayudando a optimizar el diseño de las intervenciones para el control de la resistencia¹⁵⁸.

Otra de las limitaciones de los estudios sobre control antibiótico, es la pobre definición de las medidas de control de infección utilizadas durante su desarrollo. Las medidas de aislamiento, lavado de manos y prevención de la transmisión horizontal juegan un papel fundamental en la epidemiología y dinámica de resistencias especialmente en unidades con alto grado de hacinamiento y en estudios de larga duración¹³⁴. Estas variables, indirectamente relacionadas por la carga de trabajo o el ratio paciente-enfermera, actúan como variables de confusión, y como tal han de ser estables durante todo el periodo de estudio y adecuadamente definidas. Sin embargo, su medición es difícil, ya que la aplicación de estudios observacionales que valoren la practica de medidas como el lavado de manos o la frecuencia de contacto paciente-enfermera (“cohorting”) además de ser

costosos en tiempo y recursos puede provocar cambios no intencionados en la conducta del trabajador (efecto Hawthorne)¹⁵⁹.

Finalmente, muchos de los estudios que evalúan intervenciones de control antibiótico utilizan para el análisis estadístico de los resultados herramientas que asumen la independencia de los resultados observados con el riesgo de sobreestimar los efectos de la intervención. Sin embargo, la mayoría de los centros donde se realizan dichos estudios se caracterizan por poseer una alta proporción de pacientes colonizados por el patógeno de interés aumentando por tanto el riesgo de transmisión cruzada. Como consecuencia los resultados no pueden considerarse como datos independientes siendo mas apropiada la utilización de pruebas estadísticas para como análisis de regresión o series temporales¹⁶⁰.

Así pues, la implementación de programas de control antibiótico requiere un esfuerzo faraónico para controlar todas las variables relacionadas con la aparición y propagación de resistencia. Los micoorganismos resistentes deberían ser caracterizados fenotípica y genotípicamente; los patrones de resistencia y sus mecanismos de transmisión meticulosamente identificados y monitorizados; el uso de los antibióticos adecuadamente cuantificados y las medidas de control de la infección detalladamente especificadas. Igualmente se deberían definir de forma clara y concisa los objetivos perseguidos y variables medidas⁷⁰. Todo esto hace difícil encontrar estudios que evalúen intervenciones de control antibiótico y que estén correctamente diseñados, capaces de controlar todas las variables de confusión y aplicar las herramientas estadísticas adecuadas^{158 161}.

2.2.3. B. Modelos matemáticos.

Ante las limitaciones que los estudios realizados en el contexto clínico para controlar el efecto de todas las variables que intervienen en la aparición y diseminación de la resistencia antibiótica, en los últimos años han proliferado el desarrollo de soluciones virtuales que integran y combinan algunas de estas variables mediante la utilización de complicados modelos matemáticos. Estos modelos realizan predicciones hipotéticas incluyendo y variando el peso específico de diversas variables con conocido impacto sobre la dinámica de desarrollo de resistencia. De esta manera pueden cuantificar la magnitud y la latencia de cualquier intervención aislada tanto de control de la infección¹⁶² o como de control antibiótico¹⁶³ sobre las dinámica de resistencia y desmenuzar las razones que motivan su efecto.

Dependiendo de la cantidad de variables incluidas en sus formulas los modelos matemáticos pueden generar predicciones con un alto grado de generalización aunque solo se describan aspectos parciales del modelo simulado (como ejemplo típico el de la dinámica de resistencia en la comunidad) o información mas detallada y multidimensional pero aplicable únicamente a situaciones concretas cuidadosamente seleccionadas (caso típico de una UCI)¹⁶⁴.

Aunque la aplicación de modelos matemáticos a la investigación clínica todavía se encuentra en fases iniciales, ya se adivinan algunos de sus potenciales beneficios. En primer lugar pueden proporcionar la base teórica sobre la que se diseñen numerosas intervenciones para el control de infecciones o resistencias que pueden luego ser evaluadas empíricamente. En segundo lugar los modelos matemáticos pueden sugerir explicaciones a resultados obtenidos en contextos clínicos a los que no se encontró una explicación previa. Lipsitch y col.¹⁶³, mediante simulación matemática, propusieron que el efecto de la implementación de cualquier medida de control de resistencia seria mas rápido si se implementada en un centro hospitalario que en la comunidad, dado que la dinámica de resistencia en los primeros esta determinada por el reemplazo de cepas resistentes por nuevas

entradas o admisiones de cepas sensibles. Por último mediante la identificación de los parámetros clave en el proceso de transmisión de resistencia o la predicción aproximada de los cambios provocados por la aplicación de una intervención determinada, los modelos matemáticos pueden sugerir la creación de estándares para la evaluación de intervenciones alternativas¹⁶⁴. En este sentido Bergstrom y col.¹¹⁸ compararon la efectividad de dos estrategias antibióticas diferentes de secuenciación antibiótica (rotación y Mixing), demostrando, que desde el punto de vista teórico y en condiciones habitualmente encontradas en una UCI la rotación antibiótica era inferior a la estrategia alternativa (Mixing) en el control de la resistencia antibiótica.

Sin embargo, los modelos matemáticos no dejan de ser simplificaciones de la realidad que toman sus variables de las observadas en estudios epidemiológicos y las combinan para realizar sus predicciones. Al ser, al menos por el momento, incapaces de reflejar fielmente el complejo sistema y sus interacciones de los mecanismos implicados en la generación de resistencia antibiótica, se ven obligadas a simplificar las variables priorizando las mas relevantes. Igualmente, el importante papel que juega el azar en las reducidas poblaciones hospitalarias y el insuficiente conocimiento de todos los mecanismos implicados en las interacciones entre las múltiples especies que colonizan a un individuo limitan su aplicación en este ámbito¹⁶⁴.

Las predicciones realizadas por modelos matemáticos en situaciones hipotéticamente perfectas aún tienen que demostrar su eficacia en su aplicación en el imperfecto contexto clínico. Como muchos autores saben, en el campo de la investigación clínica, hasta la estrategia mejor planeada no siempre se puede implementar satisfactoriamente⁷⁰.

2.3. LA ESTRATEGIA DE TARRAGONA

El grupo de Rello y col. diseñó una estrategia de manejo antibiótico para la NAVM basado en los estudios realizados por el mismo grupo en la década previa y que denominó la estrategia de Tarragona^{165 166}.

Esta estrategia, formulada en 10 puntos se basa en 4 puntos principales: a) Inicio antibiótico inmediato; b) Cobertura empírica de amplio espectro seguida de desescalamiento dependiendo de los resultados microbiológicos; c) Administración de antibióticos a altas dosis de forma individualizada dependiendo de las propiedades farmacodinámicas del agente; d) Elección del antibiótico basado en penetración pulmonar mas que es sus niveles sanguíneos o CIM.

Esta estrategia antibiótica basada en el paciente e institución-específica y con una filosofía eminentemente práctica considera la elección del agente inicial como un proceso dinámico que toma en cuenta diversos parámetros del paciente y del centro, entre los que se incluyen la exposición antibiótica previa, la presión de colonización existente en el centro donde ingresa el paciente, las comorbilidades o factores de riesgo del paciente y los patrones de sensibilidad local.

El mismo grupo, publicó unas recomendaciones para el manejo de la sepsis, sepsis grave y shock séptico basadas en los mismos principios de la Estrategia de Tarragona.¹⁶⁷

Tabla 5: Los 10 puntos clave de la estrategia de Tarragona para el tratamiento de la NAVM.

Modificado de ¹⁶⁶

1. El tratamiento antibiótico se deberá empezar inmediatamente.
2. La elección del tratamiento antibiótico debe tener en cuenta la exposición antibiótica previa del paciente.
3. El espectro antibiótico se puede dirigir, en algunas ocasiones basándose en observación directa de las muestras microbiológicas (tinción Gram).
4. El régimen antibiótico debe modificarse siguiendo los resultados de los cultivos.
5. Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o más de una semana de ventilación mecánica deberían recibir terapia combinada debido al riesgo de *Pseudomonas aeruginosa*.
6. *Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina (SAOS) debería sospecharse en casos de pacientes en coma (GCS <8). La presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (SAOR) es poco probable en ausencia de antibioterapia previa.
7. La administración de vancomicina en las NAVM por SAOR (así como en las causadas por otros Gram positivos) se asocia a mal pronóstico.
8. No es necesaria la cobertura antifúngica, incluso en presencia de colonización por *Candida spp.*
9. La prolongación del tratamiento antibiótico no previene contra las recurrencias.
10. Las guías de práctica clínica deberían adaptarse a los patrones locales de sensibilidad y actualizarse regularmente.

3. DESCRIPCION Y JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

3.1. HIPOTESIS

La utilización de estrategias de prescripción que fomenten la heterogeneidad antibiótica tiene un efecto protector sobre la aparición y desarrollo de infección/colonización por microorganismos resistentes en lugares de alta presión antibiótica.

3.2. OBJETIVOS

1. Comparar el consumo global y el grado de heterogeneidad antibiótica conseguido con la implantación de diferentes estrategias de prescripción antibiótica para el tratamiento empírico de la NAVM.
2. Comparar el porcentaje de tratamiento empírico apropiado de la NAVM y su modificación posterior de cada una de las estrategias antibióticas implementadas.
3. Comparar el efecto sobre la colonización e infección nosocomial de la implementación de estrategias protocolizadas de prescripción antibiótica frente a una estrategia basada en el paciente para el tratamiento empírico de la NAVM.
4. Comparar el efecto sobre la colonización e infección nosocomial de la implementación de estrategias de prescripción que fomentan la homogeneidad antibiótica frente a una estrategia basada en el paciente para el tratamiento empírico de la NAVM.
5. Comparar el efecto sobre la colonización e infección nosocomial de la implementación de una estrategia protocolizada que fomenta la heterogeneidad antibiótica (Mixing) frente a una estrategia antibiótica basada en el paciente para el tratamiento empírico de la NAVM.

3.3. MATERIAL Y METODOS

3.3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio prospectivo de cohortes con intervención no randomizada en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona

3.3.2. AMBITO DE ESTUDIO

El Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona consta de 400 camas y salvo cirugía cardíaca tiene todas las especialidades. El estudio se desarrolló en una Unidad de Cuidados Intensivos de 14 camas (todas ellas en habitaciones individuales) En el momento del desarrollo del estudio el ratio enfermera-paciente era de 1:2-3 con 1 auxiliar por cada 7 pacientes. En el Servicio trabajaban 7 especialistas en medicina intensiva a jornada completa. Además se daba formación a 1 residente de Medicina Intensiva por año, 3 de ellos permanentemente ubicados en la Unidad, junto con 3 residentes procedentes de otras especialidades que rotaban durante periodos de 3-6 meses.

3.3.3. SUJETOS DEL ESTUDIO

Criterios de inclusión: Pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos médico-quirúrgica durante mas de 48 horas que no cumplan criterios de exclusión. Los pacientes que reingresaron tras 72 horas de su alta de UCI se consideraron como nuevos ingresos.

Criterios de exclusión: Se excluyeron todos aquellos pacientes:

A) enfermos con causas mayores de inmunodepresión (SIDA, tratamiento quimioterápico, tumores hematológicos).

B) menores de 18 años.

3.3.4 ESTRATEGIAS DE INTERVENCION:

3.3.4. A. Esquema Terapéutico General

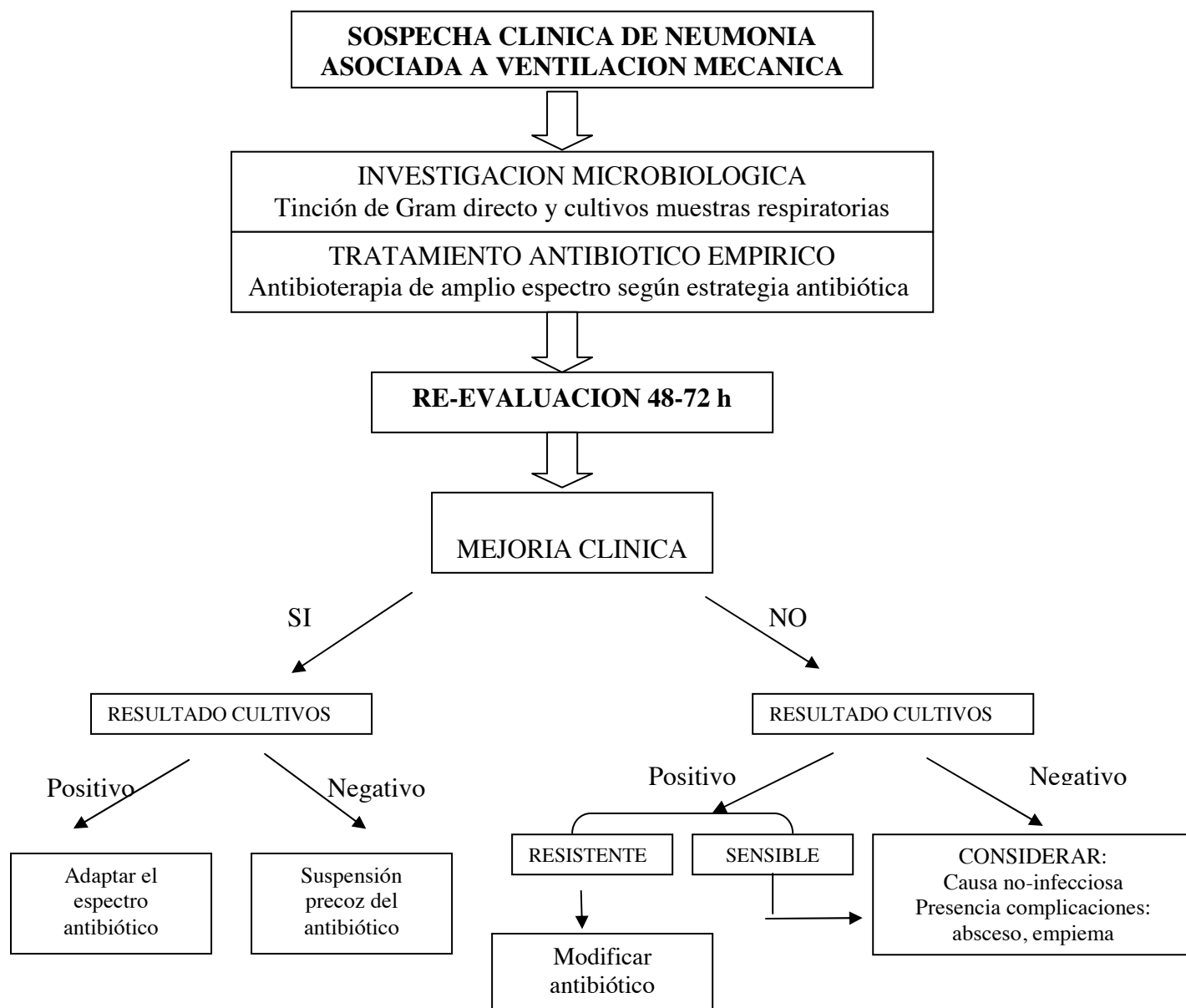
a. Manejo de la Neumonía asociada a ventilación mecánica

El manejo clínico de los pacientes con neumonía asociada a VM en nuestra UCI se hizo de acuerdo con los principios descritos en la literatura por el grupo de Rello y col.^{148 166} (Figura 3)

Ante la sospecha clínica de NAVM se inicia la investigación microbiológica (Tinción de Gram y cultivos cuantitativos) a partir de muestras de secreciones respiratorias. Inmediatamente después se inicia tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro guiado, por la tinción de Gram, los factores de riesgo del paciente, la exposición previa a antimicrobianos en las dos semanas previas y los patrones de sensibilidad local.

A las 48-72 h de haber iniciado la antibioterapia empírica se reevalúa al paciente modificando o incluso suprimiendo el tratamiento antibiótico inicial teniendo en cuenta la respuesta clínica y el resultado de los cultivos (según una estrategia de desescalamiento).

Figura 3. Algoritmo de manejo de la Neumonía asociada a Ventilación Mecánica (NAVM)



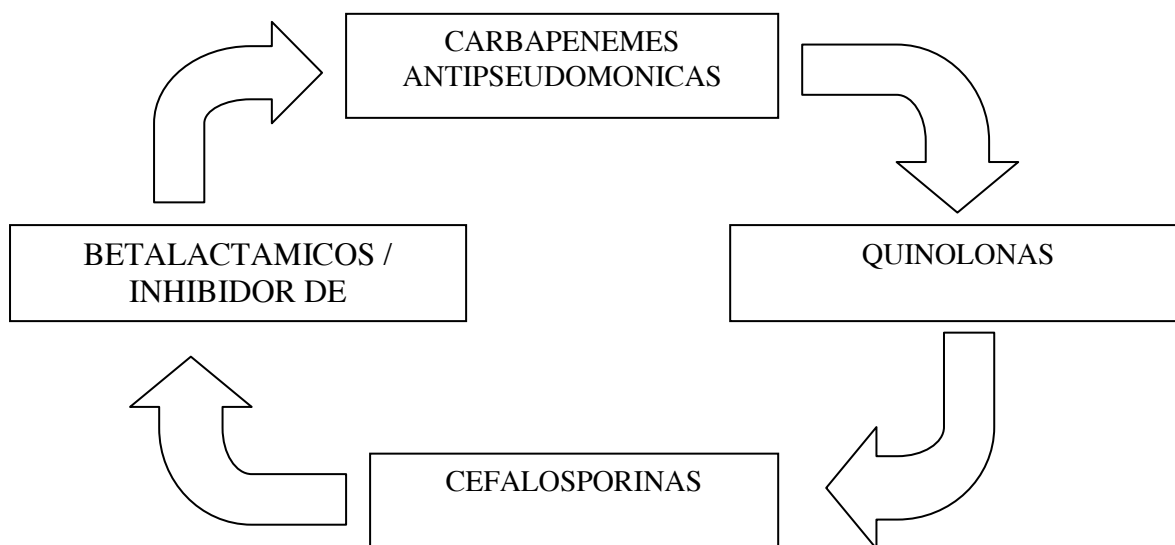
b. Política antibiótica general

El antibiótico utilizado como agente empírico para el tratamiento de la neumonía asociada a VM se seleccionó en todos los periodos de estudio teniendo en cuenta la exposición antibiótica previa del paciente y los mecanismos de resistencia descritos en microorganismos expuestos al agente en uso de manera que se eviten la generación de resistencias cruzadas.

En la figura 4 se muestra la secuencia antibiótica utilizada con el propósito de evitar la administración de antibióticos susceptibles de encontrar microorganismos resistentes a ellos^{166 167}. Durante los diferentes periodos de estudio se siguió este esquema terapéutico general, potenciando o restringiendo el uso de uno u otro agente dependiendo del ciclo/periodo.

En todos los periodos de estudio la asociación de aminoglucósidos al tratamiento antibiótico empírico fué opcional en aquellos pacientes con sospecha neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* (p.ej neumonía tardía). Los agentes activos frente a SAOR no se incluyeron en la pauta habitual de antibioterapia empírica en pacientes con sospecha de neumonía asociada a VM debida a la baja prevalencia (<5%) de estos patógenos en la UCI durante el periodo de estudio.

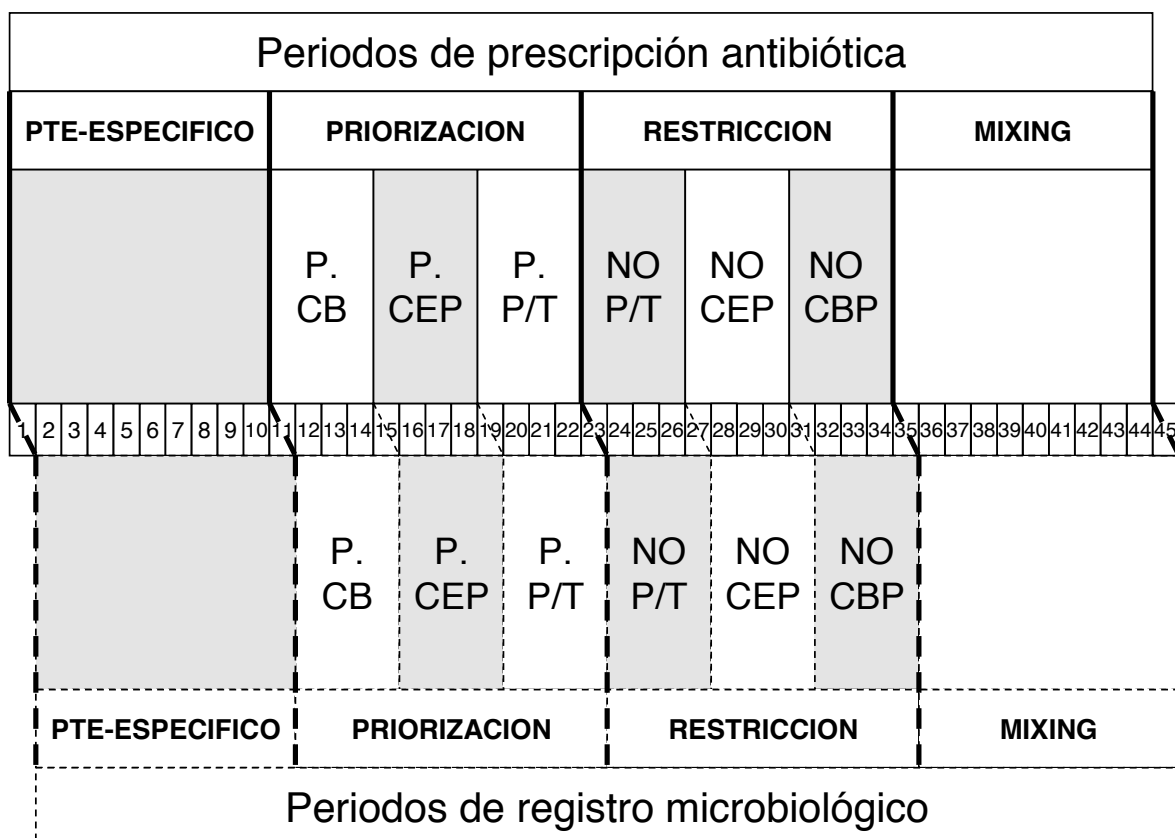
Figura 4. Secuencia antibiótica general utilizada en al NAVM



3.3.4. B. Periodos de Intervención

Los 44 meses de duración del estudio fueron divididos en cuatro periodos dependiendo de la estrategia antibiótica empírica utilizada. (Figura 5)

Figura 5. Esquema de los diferentes periodos de estudio.



□ Periodo de un mes

PTE-ESPECIFICO: Periodo Paciente-específico (10 meses)

PRIORIZACION: Periodo de Priorización antibiótica (12 meses)

RESTRICCION: Periodo de Restricción antibiótica (12 meses)

Mixing: Periodo de Mixing (10 meses)

P.CB: Ciclo de priorización de Carbapenemes antipseudomónicos (4 meses)

P.CEP: Ciclo de priorización de Cefalosporinas antipseudomónicas (4 meses)

P.P/T: Ciclo de priorización de Piperacilin/Tazobactam (4 meses)

NO P/T: Ciclo de restricción de Piperacilin /Tazobactam (4 meses)

NO CEP: Ciclo de restricción de Cefalosporinas antipseudomónicas (4 meses)

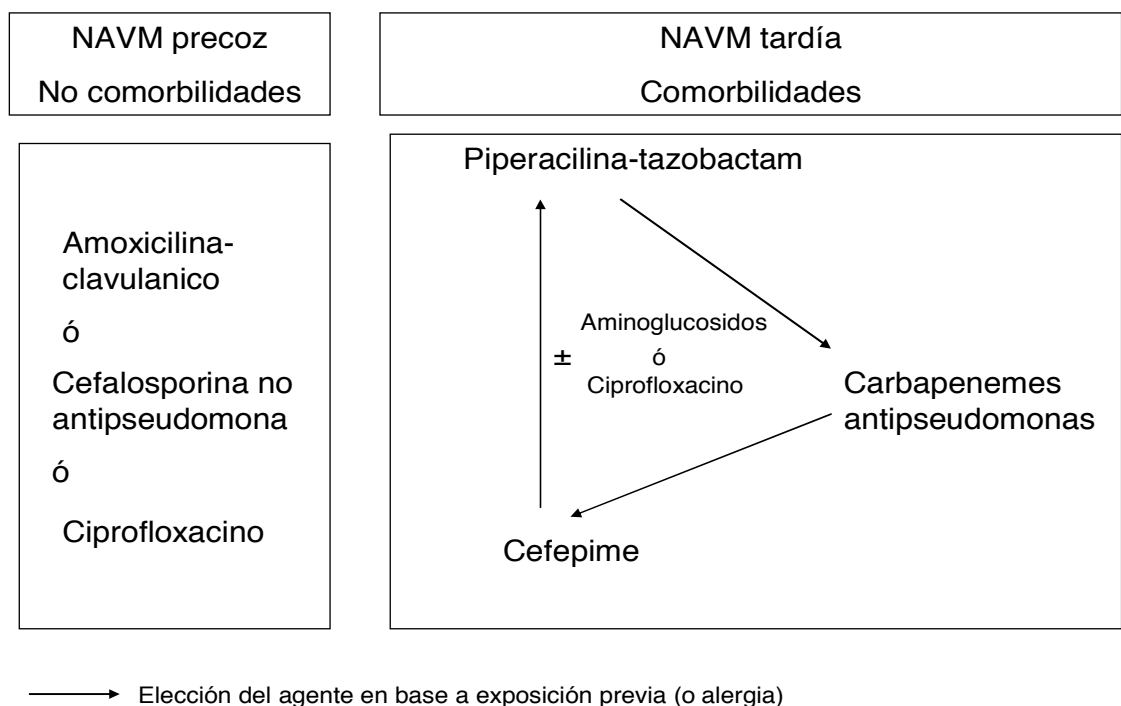
NO CB: Ciclo de restricción de Carbapenemes antipseudomónicos (4 meses)

a. Periodo Paciente-específico (Mes 1-10)

Se aplicó antibioterapia empírica de forma individualizada a todos los pacientes con sospecha de NAVM. Se permitieron múltiples opciones antibióticas basándose en criterios orientados a descartar la presencia de microorganismos resistentes: (fundamentalmente *Ps. aeruginosa*)¹⁶⁶ (Figura 6)

- 1) tiempo de hospitalización
- 2) exposición antibiótica previa
- 3) presencia de co-morbilidades (EPOC, corticoterapia) y motivo de ingreso (traumatismo craneoencefálico) (en caso de pacientes sin exposición antibiótica previa)

Figura 6. Esquema terapéutico de la estrategia antibiótica utilizada para el tratamiento empírico de la NAVM durante el periodo Paciente-específico.



b. Periodo de Priorización antibiótica (Mes 11-24)

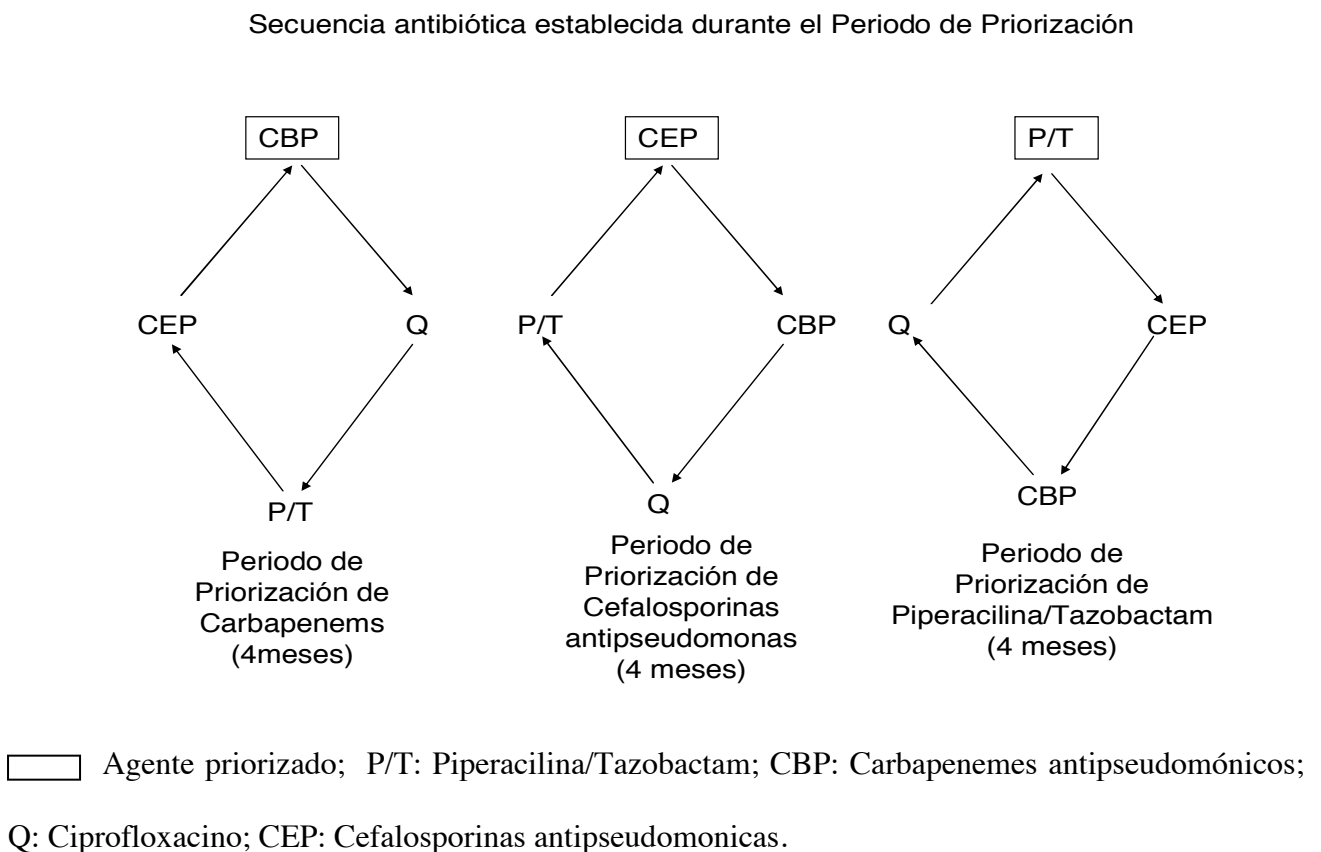
Potenciación selectiva del antibiótico seleccionado como tratamiento empírico de NAVM en tres ciclos de cuatro meses de duración cada uno. En el caso de que el paciente hubiera recibido el agente priorizado en las dos semanas previas (o presentara alergia a dicho agente), se evitaría repetirlo y se elegiría una alternativa empírica de acuerdo con el algoritmo detallado en Figura 7

B.1) P.CB: (4 meses) se priorizó el uso de carbapenemes antipseudomónicos

B.2) P.CEP: (4 meses) se priorizó el uso de cefalosporinas antipseudomónicas (cefepime)

B.3) P.P/T: (4 meses) se priorizó el uso de piperacilina/tazobactam.

Figura 7. Secuencia antibiótica empleada en tratamiento empírico de la NAVM durante los diferentes ciclos del Periodo de Priorización antibiótica



c. Periodo de Restricción antibiótica (Mes 25-37)

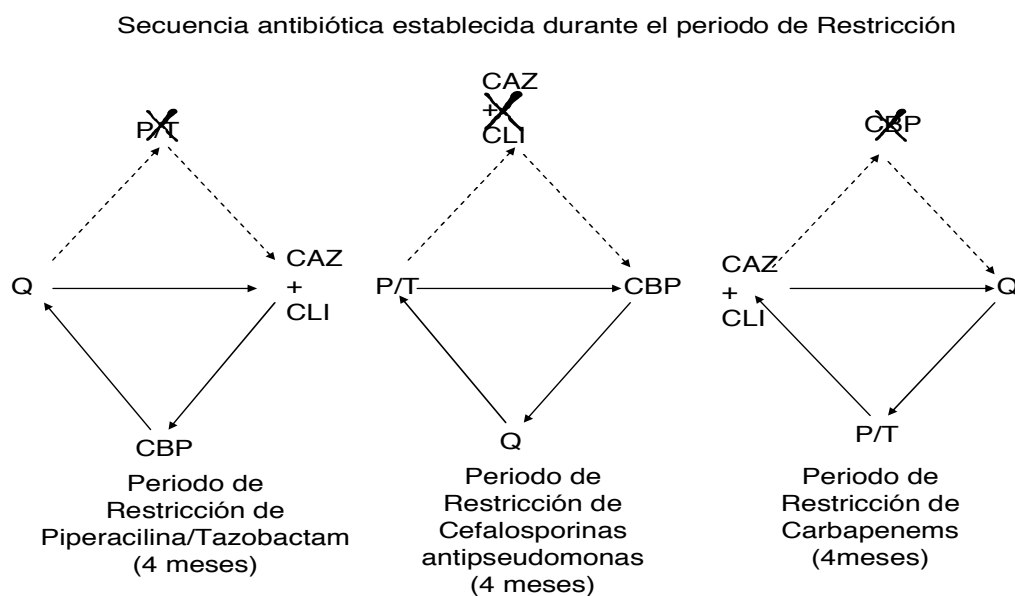
Restricción selectiva del antibiótico seleccionado como tratamiento empírico de NAVM en tres ciclos de cuatro meses de duración. El agente empírico empleado como tratamiento de primera línea en la NAVM se eligió siguiendo las mismas directrices generales detalladas en el Periodo Paciente-específico aunque se utilizaron siempre agentes activos contra *Ps. aeruginosa* (Figura 8)

C.1) NO P/T: (4 meses) se restringió el uso de piperacilina/tazobactam.

C.2) NO CEP: (4 meses) se restringió el uso de cefalosporinas antipseudomónicas.
(ceftazidima)

C.3) NO CB: (4 meses) se restringió el uso de carbapenemes antipseudomónicos.

Figura 8. Secuencia antibiótica empleada en tratamiento empírico de la NAVM durante los diferentes ciclos del Periodo de Restricción antibiótica



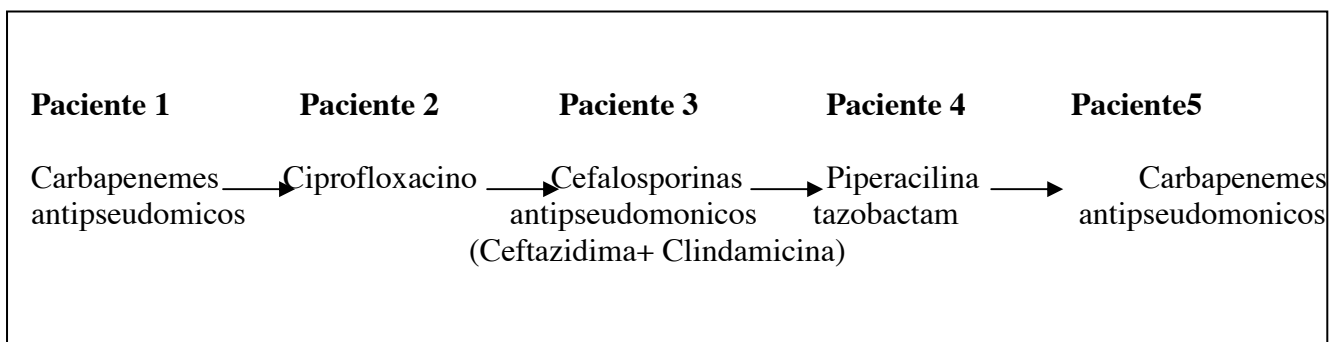
X Agente restringido; P/T: Piperacilina/Tazobactam; CBP: Carbapenemes antipseudomónicos; Q: Ciprofloxacino; CAZ + CLI: Cefazidima + Clindamicina (Selección del agente empírico en base a exposición previa del paciente y sus comorbilidades)

d. Periodo de Mixing (Mes 37-44)

Administración secuencial paciente a paciente del tratamiento antibiótico empírico para NAVM de tal forma que a cada paciente le correspondía un antibiótico en función del ultimo agente administrado al paciente anterior con la indicación de NAVM siguiendo el siguiente orden: primer paciente carbapenemes, segundo paciente ciprofloxacino, tercer paciente cefalosporinas antipseudomónicas, cuarto paciente piperacilina/tazobactam. Quinto paciente: reinicio del ciclo. (Figura 9)

Se siguió este orden de antibioterapia hasta la finalización del periodo de estudio. En pacientes previamente expuestos o alérgicos al agente que correspondía utilizar se pasó al siguiente antibiótico en la rueda.

Figura 9. Secuencia antibiótica empleada en tratamiento empírico de la NAVM durante el Periodo de Mixing.



3.3.5. VARIABLES EVALUADAS:

3.3.5.A. Registro de variables.

A. Para todo paciente incluido en el estudio se recogieron mediante una hoja de recogida estandarizada.

a. Variables epidemiológicas y de intervención.

- Edad.
- Sexo.
- APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) en las primeras 24 horas de ingreso en UCI.
- Diagnóstico de ingreso.
 - *Quirúrgico*: aquellos pacientes cuyo ingreso se motivó tras una intervención quirúrgica. (programada o no).
 - *Traumático*: incluyen aquellos pacientes cuyo motivo de ingreso fue el control y tratamiento de lesiones agudas producidas por un traumatismo.
 - *Médico*: pacientes que ingresaron por un motivo distinto de los anteriores.
- Procedencia.
 - *Comunidad*: incluye a todos aquellos pacientes procedentes de la comunidad que generalmente ingresaron en el hospital por vía de urgencias.
 - *Otro hospital*: incluye a todos aquellos pacientes referidos de otros hospitales
 - *Mismo hospital*: incluye a todos aquellos pacientes procedentes de otros servicios del mismo hospital del que procede la UCI donde se realizó el estudio, excepto los procedentes de la urgencia y de quirófano.

- Ventilación mecánica:
 - Necesidad de ventilación mecánica > 48h.
 - Días de ventilación mecánica (paciente-día).
- Cateterización intravascular:
 - Localización (venosa central y arterial).
 - Días de cateterización (paciente/día).
- Cateterización urinaria.

B. Para cada paciente con sospecha de episodio infeccioso se recogieron:

- a. Variables epidemiológicas y de intervención: según definiciones anteriormente expuestas.
- b. Variables clínicas y tratamiento:
 - Tipo de infección nosocomial (ver definición de variables).
 - Día de diagnóstico de sospecha del episodio infeccioso desde su ingreso en UCI.
 - Método de diagnóstico etiológico (ver definición de variables).
 - Tratamiento antibiótico de la infección nosocomial:
 - Antibiótico empírico, y adecuación a la estrategia establecida.
 - Cambio del tratamiento empírico inicial y motivo del cambio.
 - Antibiótico definitivo o dirigido (ver definición de variables).
- c. Variables microbiológicas: Según método y definiciones expuestas posteriormente.

3.3.5.B Definición de variables

a. Variables utilización antibiótica:

A. Presión antibiótica en UCI.

La presión antibiótica se registró a través de la densidad de exposición o Dosis Diaria Prescrita (DDP) por cada cien estancias, que expresa el porcentaje de pacientes tratados con un determinado fármaco durante un periodo determinado de tiempo a las dosis y pauta habituales para la UCI (Tabla 6) Información proporcionada por el servicio de farmacia con cuatrimestralmente.

Tabla 6. Dosis de administración de antibióticos utilizados en UCI del Hospital Joan XXIII

ANTIBIOTICO	NAVM	Resto IN
IMIPENEM	500mg/6h 1gr/6h*	500mg/6h
MEROPENEM	1gr/8h	1gr/8h
CEFTAZIDIMA	2gr/8h	2gr/8h
CEFEPIME	2gr/8h	2gr/8h
CIPROFLOXACINO	400mg/8h	400mg/12h
PIPERACILIN/TAZOBACTAM	4gr/8h 4gr/6h*	4gr/8h
AMOXICILIN/CLAVULANATO	2gr/8h	2gr/8h
AMIKACINA	1gr/24h*	1gr/24h*
CLINDAMICINA	600mg/6h	600mg/6h
CLOXACILINA	2gr/4h	2gr/6h
VANCOMICINA	1gr/12h 2gr PC	1gr/12h
LINEZOLID	600mg/12h	600mg/12h
CEFTRIAXONA	1gr/12h	1gr/12h
CEFOTAXIMA	2gr/6h	2gr/6h

NAVM: Neumonía asociada a VM; Resto IN: Resto de las infecciones nosocomiales.

* si sospecha de *Ps. aeruginosa*. PC: Perfusión continúa.

B. Tratamiento antibiótico de la NAVM

El tratamiento, tanto empírico como específico de los pacientes con NAVM se expresó como el porcentaje de pacientes tratados con un antibiótico determinado en cada periodo.

a. Tratamiento antibiótico empírico a aquel que se establece en el momento de la sospecha clínica de infección nosocomial, cuando aún no se dispone del resultado de los cultivos microbiológicos.

b. Cumplimiento terapéutico: El grado de adherencia a las pautas antibióticas empíricas prescritas en cada periodo de estudio se expresó como el porcentaje de pacientes con sospecha de NAVM que recibieron el agente empírico predeterminado para cada periodo/ciclo.

c. Violaciones del Protocolo: Porcentaje de pacientes que reciben un agente antibiótico empírico diferente al predeterminado en cada periodo/ciclo:

- Periodo Paciente-específico: durante este periodo no se valoró la aparición de violaciones de protocolo ya que se permitieron múltiples opciones a juicio del equipo médico responsables.
- Periodo de Priorización: administración de un antimicrobiano que no corresponde al priorizado en cada ciclo.
- Periodo de Restricción: administración empírica con antimicrobianos restringidos en cada ciclo.
- Periodo de Mixing: administración de un agente diferente al que correspondería según la secuencia de antimicrobianos establecida en este periodo.

d. Desviaciones aceptables: Se define como desviación aceptable cuando la causa de la violación del protocolo en cada periodo esta justificada por alergia a ese antibiótico sujeto a intervención o a exposición previa durante las dos semanas anteriores.

e. Tratamiento antibiótico específico o dirigido: aquel que se establece una vez conocidos los resultados microbiológicos.

f. Tratamiento antibiótico inapropiado: aquella pauta antibiótica a la que alguno de los microorganismos aislados no es sensible “in-vitro” al menos a uno de los antibióticos utilizados.

g. Modificación del tratamiento empírico: Cuando un antibiótico de la pauta empírica administrada es sustituido por otro o cuando se añadió o se suspende algún antibiótico del tratamiento empírico.

- Desescalamiento: Simplificación del tratamiento antibiótico en base a:
 - Reducción en el número de agentes.
 - Acortar el tratamiento antibiótico a < 5 días en el caso de cultivos negativos y signos de defervescencia clínica durante más de 48h.
 - Cambiar de antibioterapia de amplio espectro a agentes de espectro más reducido en función del patrón de sensibilidad antibiótica del microorganismo responsable.
- Mala evolución clínica: si al cabo de 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico se apreciaba progresión o cavitación de los infiltrados que motivaron el diagnóstico de la neumonía junto con la persistencia de al menos dos de los siguientes criterios: Fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia y secreciones bronquiales purulentas.
- Por tratamiento inadecuado: cuando el resultado de los cultivos objetiva:
 - Ausencia de agentes antibióticos contra un tipo de microorganismo específico.
 - Administración de un agente antimicrobiano para el que el microorganismo responsable de la infección sea resistente.
- Por otros motivos: Cuando el antimicrobiano administrado de forma empírica se asocia a toxicidad clínica o analítica, alergia o intolerancia no conocida.

C. Índice de Heterogeneidad Antibiótica (IHA)

Para cuantificar el grado de heterogeneidad antibiótica de cada periodo se comparó el consumo real de los antimicrobianos sujetos a intervención o mas utilizados con el consumo de esos mismos agentes en una situación hipotética de heterogeneidad perfecta (en la que los antibióticos fueran prescritos en idénticas proporciones).

Para ello se utilizó una versión modificada del índice de homogeneidad de Peterson (<http://www.le.ac.uk/biology/gat/virtualfc/Stats/peterson.htm>)¹⁶⁸, que denominamos “Índice de Heterogeneidad Antibiótica (IHA)”:

$$\text{IHA} = 1 - \{n / [2x(n-1)]\} \times \Sigma(a_i - b_i)$$

Donde b_i es la proporción de uso de un antibiótico dado en una situación hipotética de heterogeneidad perfecta, a_i es la proporción del mismo agente en la situación real del estudio y n es el número de agentes antimicrobianos considerados en la ecuación.

La selección de los antimicrobianos incluidos en la ecuación (n) fueron aquellos grupos de antibióticos cuyo consumo global durante todo el periodo de estudio superó el 10% del total de prescripción antibiótica (carbapenemes, quinolonas, piperacilina-tazobactam, cefalosporinas y amoxicilina-clavulánico).

El IHA asume un valor entre 0 (significando que solo se utiliza un agente de entro todos los seleccionados, homogeneidad total), y 1 (significando que existe una heterogeneidad total, todos los agentes seleccionados se usan en idéntica proporción).

Los IHA de cada uno de los ciclos de priorización y restricción fueron calculados separadamente, para luego obtener el IHA de cada periodo de estudio calculando la media de los tres ciclos que componen cada uno.

b. Variables clínicas y evolutivas.

a. Infección: la presencia de organismo(s) en tejidos o fluidos corporales acompañados por respuesta inflamatoria (local o sistémico)

b. Colonización: la presencia de organismo(s) en muestras clínicas obtenidas del paciente (piel, tejido o fluidos corporales) pero sin respuesta inflamatoria.

c. Infección nosocomial (IN): todo proceso infeccioso que ocurre durante la hospitalización, a veces después, y que no estaba presente o incubándose en el momento de la admisión del enfermo en el hospital. Desde el punto de vista operativo, se considera infección hospitalaria a todo proceso infeccioso que aparece tras 48 horas de la hospitalización y que no estaba presente o incubándose en el momento del ingreso hospitalario¹⁶⁹.

d. Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM). Los criterios diagnósticos de NAVM utilizados por nuestro grupo se detallan en la literatura¹⁴⁸. La presencia de NAVM se sospechó ante la presencia de nuevos y persistentes infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax acompañados de secreciones respiratorias purulentas. Para el diagnóstico de sospecha se requirió además uno de los siguientes criterios: fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ o hipotermia $<35^{\circ}\text{C}$ y leucocitosis $>10.000\text{ mm}^3$ o leucopenia $<4000\text{ mm}^3$. La confirmación de NAVM se hizo por consenso en sesión clínica compuesta por al menos 3 especialistas en Medicina Intensiva de nuestro Servicio. Se excluyeron los episodios en los que el diagnóstico final fue rechazado o indeterminado o no se llegó a consenso debido a la presencia de causas alternativas que explicaran los hallazgos clínicos analíticos o radiológicos. Siguiendo las recomendaciones de la American Thoracic Society⁹⁶ se consideraron NAVM precoces aquellas diagnosticadas <5 días de ingreso en UCI siendo tardías todas las demás.

e. Bacteriemia nosocomial primaria definida según criterios de CDC ¹⁶⁹. Se consideró bacteriemia nosocomial primaria cuando se cumplieron uno de los dos criterios:

1. Patógeno reconocido aislado en hemocultivo y que no está en relación con otra localización, excepto dispositivos intravasculares, ó

2. Fiebre >38°C, escalofríos o hipotensión, más uno de los siguientes:

2.1. Contaminante común de la piel aislado en dos hemocultivos tomados en diferentes localizaciones, y no relacionados con infecciones de otra localización.

2.2. Antigenemia positiva y que el organismo no esté relacionado con la infección en otra localización.

2.3. Contaminante común de la piel aislado en hemocultivo de paciente con dispositivo intravascular y sometido a tratamiento antibiótico apropiado.

f. Bacteriemia nosocomial secundaria (BNS) definida según Criterios CDC¹⁶⁹ como aquella bacteriemia que se desarrolla subsiguiente a una infección documentada por el mismo microorganismo en un sitio diferente.

Los periodos se iniciaron 30 días después del comienzo de la estrategia antibiótica y se prolongaron hasta 30 días después de su finalización. (Figura 5).

c. Variables microbiológicas.

a. Muestreo microbiológico.

La recogida de muestras microbiológicas de cada ciclo/periodo se extendió desde 30 días después de iniciado éste hasta 30 días posterior a su finalización. (Figura 5)

El tipo de muestras clínicas recogida se hizo en base a la localización de la infección nosocomial sospechada. Durante el periodo de estudio no se contabilizaron las muestras obtenidas para el seguimiento de colonización (frotis nasales, rectales, axilares).

- Neumonía asociada a VM:
 - Aspirado traqueal cuantitativo (no laborables o laborables de 17h- 8h).
 - Cepillado bronquial protegido o lavado broncoalveolar (laborables 8-17h).
 - Hemocultivos.
 - Líquido pleural o biopsia pulmonar (si necesario).
- Bacteriemia nosocomial primaria (BNP):
 - Hemocultivos.
 - Cultivo de punta de catéter venoso central.
- Bacteriemia nosocomial secundaria (BNS):
 - Exudados de herida quirúrgica, contenido peritoneal, muestras quirúrgicas.
 - Urocultivos.
 - Hemocultivos.

La confirmación de la etiología microbiológica de la NAVM se realizó mediante el recuento de UFC/ml según los siguientes contajes:

- Mas de 1000 UFC/ml en el cepillado bronquial protegido.
- Mas de 10.000 UFC/ml en el lavado broncoalveolar.
- Mas de 100.000 UFC/ml en el aspirado traqueal.

b. Determinación de sensibilidad antibiótica:

Los porcentajes de sensibilidad se registraron solo de la primera muestra clínica positiva para cada episodio y localización.

Se determinó de manera automatizada por el sistema Wider (Fco Soria Melguizo): utilizando paneles específicos para Gram negativos o Gram positivos y panel para patógenos con requerimientos nutricionales exigentes según normas del NCCLS versión 2000.

El estudio de la presencia de Betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) se realizó según el método de la sinergia de doble difusión con discos confirmando su presencia con E-tests de ceftazidima/ceftazidima clavulánico y cefotaxima/cefotaxima clavulánico en casos seleccionados.

Se definieron como microorganismos resistentes atendiendo al siguiente patrón de susceptibilidad individual:

- Pseudomonas aeruginosa*: resistentes a carbapenémicos.
- Acinetobacter baumannii*: diseminación de cepas resistentes a carbapenémicos.
- Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter freundii*: aparición de cepas con des-represión de beta-lactamasa cromosómica y/o aparición de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs).
- Klebsiella spp* y *Escherichia coli*: aparición BLEEs y/o aparición de mutantes hiperproductores de beta-lactamasas cromosómicas y/o desarrollo de resistencia a la combinación beta-lactámico/inhibidor de la beta-lactamasa (IRT- inhibitor-resistant TEM mutant).
- *Staphylococcus spp*: cepas resistentes a oxacilina (SAOR).
- *Enterococcus spp*: se determinó sensibilidad antibiótica a Vancomicina.

Los aislamientos con sensibilidad intermedia a los antibióticos evaluados se consideraron resistentes a efectos de análisis estadístico.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cada periodo fue comparado con el período Paciente-específico que sirvió de período control

Las proporciones se compararon utilizando el χ^2 cuadrado con corrección de Yates o el test exacto de Fisher cuando la muestra era menor de 100 casos.

Las variables cuantitativas se expresaron en media \pm desviación estándar y se compararon utilizando el test de la *t* de student estableciendo un nivel de significación estadística de $p \leq 0,05$. En el caso de realizar comparaciones múltiples se utilizo la corrección de Bonferroni.

Para la comparación del consumo antibiótico entre periodos se utilizó el modelo de regresión de Poisson con las DDP como variables dependientes y el número total de estancias como variable de exposición. Así se obtuvo el Odds Ratio (OR) de consumo antibiótico entre dos periodos utilizando el período paciente-específico como referencia e intervalos de confianza (IC) del 95%.

Las incidencias de colonización/infección de cada uno de los microorganismos analizados se expresaron como episodios/100 días de estancia en UCI y se compararon utilizando riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza del 95%.

Los datos se recogieron en la base de datos Microsoft Access y fueron analizados utilizando el Software Stata ® v.9.0 y CIA® v1.2, Londres, Reino Unido.

4. RESULTADOS

4.1 VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

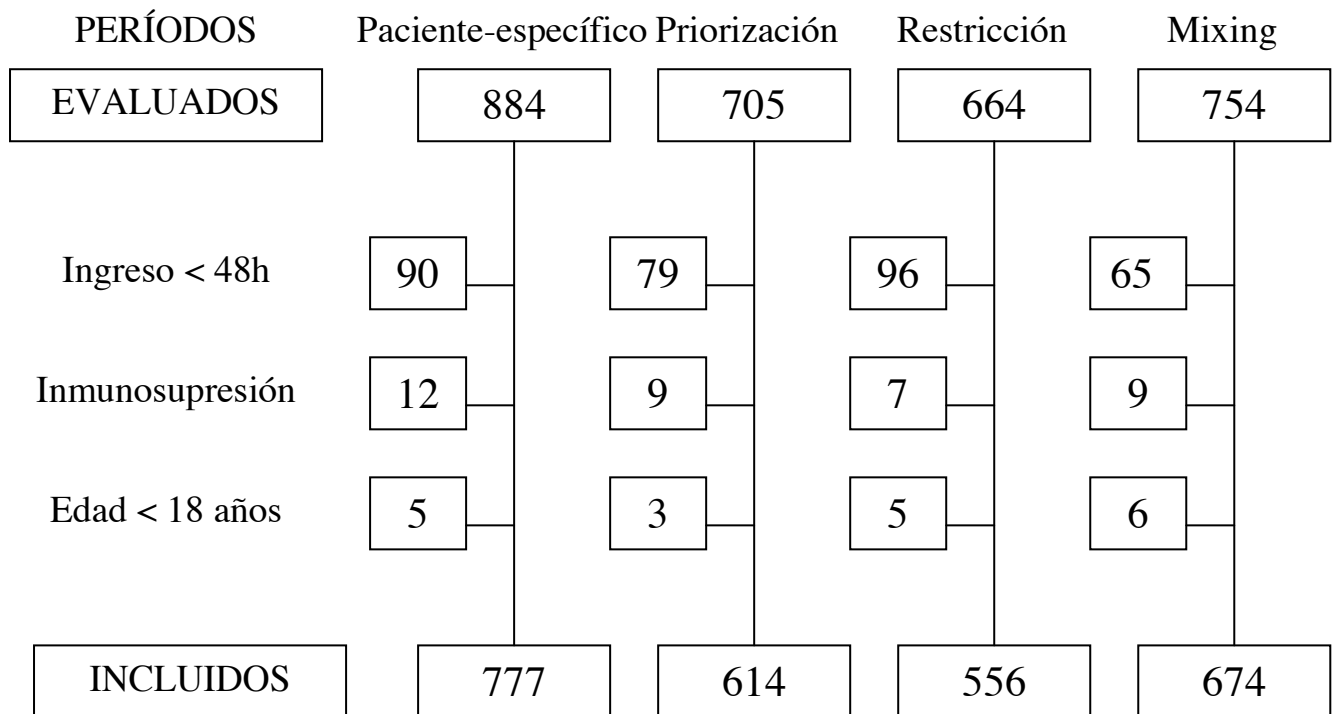
4.1.1 CRITERIOS DE EXCLUSION

Durante los 44 meses que duró el estudio se admitieron un total de 3007 pacientes, de los cuales 330 (10,9%) estuvieron menos de 48h. De los 2677 restantes, 56 pacientes fueron excluidos, siendo en su mayoría debido a inmunosupresión (37 pacientes) sin existir diferencias significativas entre períodos. (Tabla 7, Figura 10)

Tabla 7. Número de pacientes excluidos del estudio en los diferentes períodos

	P. Paciente- específico	P. Priorización			P.Restrictión			P.Mixing
		P.CB	P.CEP	P.P/T	NO P/T	NO CEP	NO CB	
Ingreso < 48h	90	24	29	26	30	34	32	65
Inmunosupresión	12	3	3	3	1	4	2	9
Edad < 18 años	5	0	1	2	1	2	2	6

Figura 10. Pacientes (número y motivo) excluidos del estudio.



4.1.2 CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LA POBLACION INCLUIDA

Las características epidemiológicas de la población incluida en el estudio se encuentran detalladas en la (Tabla 8)

Tabla 8. Características epidemiológicas de la población incluida en el estudio

PERÍODOS	PERÍODO PACIENTE ESPECÍFICO	PERÍODO DE PRIORIZACION				PERÍODO DE RESTRICCIÓN				PERÍODO DE MIXING
		P.CB	P.CEP	P.P/T	TOTAL	NO P/T	NO CEP	NO CB	TOTAL	
Admitidos UCI	777	194	192	228	614	186	179	191	556	674
Edad media ± DS (años)	59,47,6	60,4±15,3	57,6±17,7	60,6±15,3	59,5±15,4	58,9±18,3	56,6±15,2	56,8±18,0	57,4±17,1	57,2±14,6*
Varones (%)	70,5	72,3	71,0	73,7	72,3	73,8	70,0	65,0	69,7	72,7
APACHEII ± DS	13±2,6	12,8±4,3	12,6±2,7	12,9±3,1	12,8±3,3	12,6±2,7	12,6±2,7	13,4±2,7	12,9±2,7	13,3±3,5
Pacientes en VM (%)	50	48,7	52,2	49,8	50,2	56,1	52,2	47,4	51,9	49,2
Origen Médico (%)	66,2	70,3	66,8	69,9	69	69,1	67,9	68,3	68,4	62,6
Origen Postquirúrgico (%)	25,6	24,0	24,9	22,5	23,8	21,2	21,3	17,4	20,0	20,8
Origen Traumático (%)	8,2	5,7	8,3	7,6	7,2	9,7	10,8	14,3*	11,6	16,6*
Referidos de la comunidad (%)	55,4	58,2	60,5	58,1	58,9	47,7	48	50,3	49,0	57,8
Referidos de otro Hospital (%)	6,4	7,3	10,4	10,6	9,5	18,3*	18,6*	19,1*	18,7*	20,0*
Referidos de otra planta (%)	38,2	34,5	29,1	32,3	31,9	34,0	32,4	30,6	32,3	22,2*
Tiempo de estancia en UCI. Media ± DS	7,4±1,1	7,6±3,1	7,9±3,1	7,6±2,5	7,7±2,9	7,7±3,1	8,0±4,0	7,7±3,3	7,8±3,4	7,4±3,4
Mortalidad en UCI (%)	16,6	16,6	13,0	18,4	16,0	17,7	23,5	15,2	18,9	20,1

* p<0,01 con respecto al período Paciente-específico; P.CB: ciclo priorización carbapenemes;

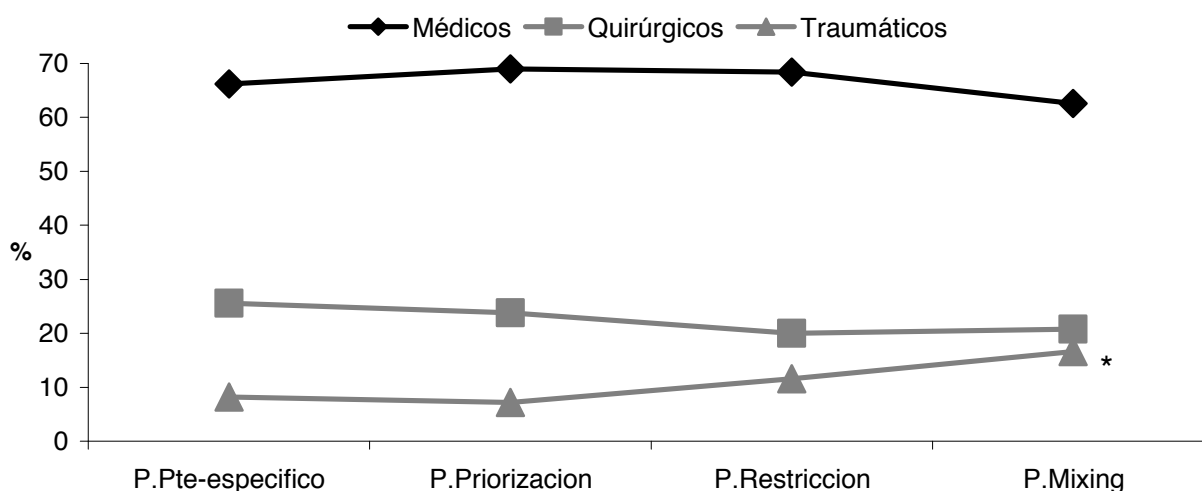
P.CEP: ciclo priorización cefalosporinas antipseudomónicas; P.P/T: ciclo priorización

Piperacilina/Tazobactam; NO P/T: ciclo restricción Piperacilina/Tazobactam; NO CB: ciclo restricción carbapenemes

Los 2621 pacientes finalmente incluidos en el estudio tuvieron una edad media de $58,3 \pm 16,1$ años, siendo en su mayoría varones (71,1%) con un APACHE II medio de $13,0 \pm 2,4$. Un 66,4% de los pacientes ingresaron por patología médica seguidos por pacientes posquirúrgicos (22,5%) y traumáticos (10,9%). La mayoría de los pacientes ingresaron referidos directamente de la comunidad vía urgencias (55,2%), seguidos por pacientes provenientes de otras plantas del hospital (22,2%) y de otros hospitales (20%). La mitad de los pacientes (50,2%) recibieron ventilación mecánica. La estancia global media en UCI fue de $7,4 \pm 3,4$ días y la mortalidad global fue del 17,9% sin existir diferencias significativas entre periodos. La tabla 2 muestra las diferentes variables epidemiológicas registradas.

En el año 2002 el Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, donde se realizó el estudio, se convirtió en el centro de referencia para pacientes neuroquirúrgicos debido a la apertura de un servicio de neurocirugía. Este hecho resultó en un incremento significativo de pacientes neurotraumáticos admitidos a nuestra unidad durante el último ciclo del período de Restricción (del 8,2 al 11,6%) y el período de Mixing (del 8,2% al 16,6%) ($p < 0,01$). Sin embargo, este hecho no comportó diferencias en el APACHE II entre períodos. (Figura 11)

Figura 11. Tipología de pacientes ingresados en la UCI durante los períodos de estudio

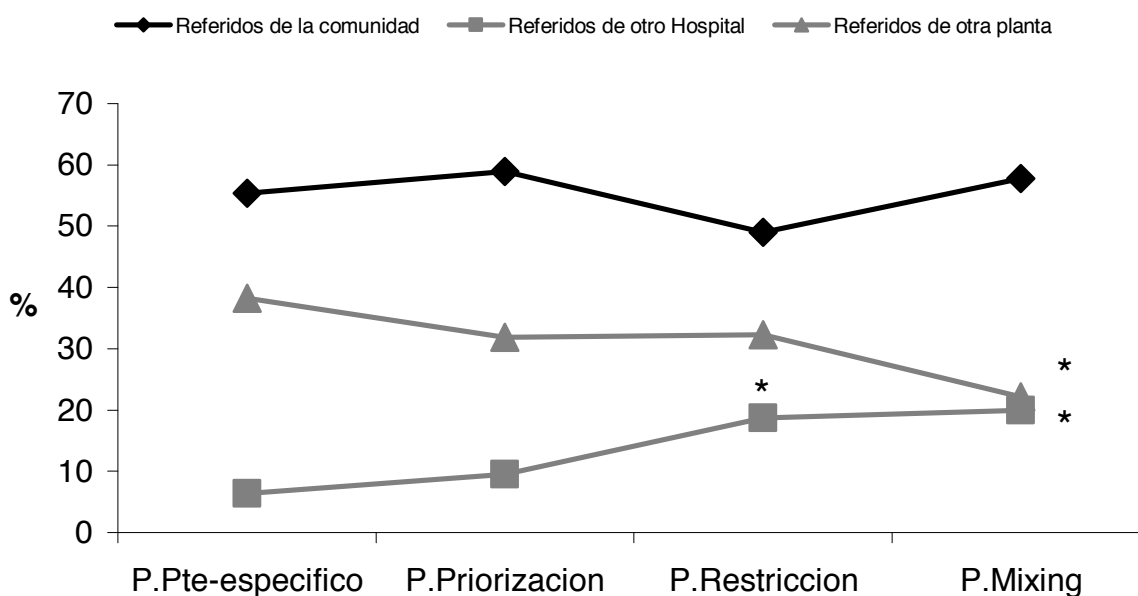


* $p < 0,01$ con respecto al período Paciente-específico

Igualmente, tras la apertura de neurocirugía se triplicó el porcentaje de pacientes referidos de otros hospitales de la provincia durante el período de Restricción y de Mixing (del 6,4 durante el período Paciente-específico al 18,7 y 20,7% respectivamente) ($p<0,01$) en detrimento del número de pacientes referidos de las plantas del mismo hospital que disminuyó del 38,2% en el período Paciente-específico a 22,2% durante el período Mixing, ($p<0,01$). (Figura 12)

El aumento del porcentaje de pacientes traumáticos durante el período de Mixing hizo que la edad de los pacientes ingresados en este período ($57,2\pm14,6$ años) fuera significativamente inferior a la de los pacientes ingresados durante el período Paciente-específico ($59,4\pm17,6$ años) ($p<0,01$).

Figura 12. Procedencia de origen de los pacientes incluidos en el estudio durante los diferentes períodos de estudio



* $p<0,01$ con respecto al período Paciente-específico

4.2 USO ANTIBIOTICO

4.2.1 CONSUMO ANTIBIOTICO

4.2.1.A. Consumo Antibiótico Global.

La tabla 9 muestra el consumo antibiótico global durante el período de estudio. El consumo total antibiótico del período Paciente-específico fue de 78,3 DDP/100 estancias en UCI siendo similar al del período de Restricción (76,8 DDP/100 estancias en UCI). Sin embargo el uso antibiótico sufrió un incremento del 6% y 18% respectivamente durante los períodos de Priorización (83,2 DDP/100 estancias en UCI) y Mixing (92,6 DDP/100 estancias en UCI). ($p < 0,05$).

Los antibióticos mas prescritos durante todo el estudio fueron las cefalosporinas, seguidas de carbapenemes, amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam y quinolonas constituyendo un 69,4% del total de prescripción antibiótica.

Tabla 9. Consumo antibiótico global durante todo el estudio

ANTIBIOTICOS	DDP/100 estancias UCI	Porcentaje uso antibiótico
Cefalosporinas	17.4	21.2 %
Carbapenemes	11.2	13.6%
Amoxicilina/Clavulanico	10.6	13.0%
Piperacilina/Tazobactam	9.3	11.3%
Quinolonas	8.4	10.3%
Metronidazol/Ornidazol	5.9	7.2%
Vancomicina	4.7	5.8%
Aminoglucósidos	4.3	5.2%
Cloxacilina	3.7	4.5%
Macrólidos	3.1	3.8%
Clindamicina	2.1	2.5%
Linezolid	1.3	1.6%
USO ANTIBIOTICO TOTAL	82.1	100%

La tabla 10 muestra el consumo antibióticos en los 4 períodos de estudio.

Tabla 10. Consumo global (DDP/100 admisiones UCI) de los principales grupos de antibióticos durante los diferentes periodos de estudio

	P. Paciente-Específico	P. Priorización	P. Restricción	P. Mixing
Consumo global	78,3	83,2	76,8	92,6
Cefalosporinas	12,8	20,3	18,5	15,2
Amoxicilina-Clavulánico	10,1	11,1	11,0	12,4
Piperacilina-Tazobactam	10,5	11,1	5,4	11,4
Quinolonas	7,6	6,4	8,3	13,4
Aminoglucósidos	6,84	3,8	2,6	5,3
Metronidazol/Ornidazol	3,6	6,7	6,6	5,8
Clindamicina	1,49	2,6	1,3	2,9
Macrólidos	6,2	2,0	2,0	3,5
Cloxacilina	2,5	4,1	3,8	5,2
Vancomicina	5,8	7,0	2,8	3,0
Linezolid	0,0	0,0	3,2	1,9

El consumo de cefalosporinas se incrementó significativamente durante los períodos de Priorización, Restricción y Mixing, (OR 1,87 IC95% 1,66 a 2,12; OR 1,66 IC95%:1,47 a 1,88; OR 1,31 IC95%:1,04 a 1,31 respectivamente) con respecto al período Paciente-específico. La utilización de cefalosporinas no antipseudomónicas fue superior en todos los períodos a la utilizada en el período Paciente-específico (OR 1,54 IC95% 1,33 a 1,80 en el período Priorización; OR 1,85 IC95%:1,60 a 2,14 en el período Restricción y OR 1,23 95%: 1,06 a 2,11 en el período Mixing). Las cefalosporinas antipsedomónicas (cefepime y ceftazidima) también aumentaron en el período de Priorización (2,09 IC95%: 1,74 a 2,52) y Mixing (1,35 IC95%: 1,11 a 1,65) con respecto al período Paciente-específico pero en el período de Restricción no hubo variación significativa. Durante octubre del 2002 se sustituyó el cefepime por ceftazidima por problemas en la distribución del primero.

El consumo global de carbapenemes no sufrió variaciones significativas en los períodos de Priorización y Restricción con respecto al período Paciente-específico, pero aumentó significativamente durante el período de Mixing. (OR 1,23 IC95%:1,08 a 1,4).

Entre los betalactámicos/inhibidores de betalactamasas, el consumo de amoxicilina/clavulánico disminuyó significativamente durante el período de Priorización con respecto al período Paciente-específico (OR 0,70 IC95%: 0,61 a 0,81) sucediendo lo mismo con piperacilina/tazobactam durante el período de Restricción (OR 0,50 IC95%: 0,43 a 0,59).

El consumo de quinolonas descendió significativamente durante el período de Priorización (OR 0,82 IC95%: 0,69 a 0,98) con respecto al período Paciente-específico aumentando significativamente durante el período Mixing (OR 1,88 IC95%: 1,62 a 2,18).

El consumo de aminoglucósidos fue significativamente inferior en los períodos de Priorización, Restricción y Mixing que durante el período Paciente-específico (OR 0,55 IC95%: 0,45 a 0,68; OR 0,38 IC95% 0,30 a 0,47 y OR 0,77 IC95%: 0,64 a 0,92 respectivamente).

Entre los agentes activos contra microorganismos Gram positivos, el uso de vancomicina se incrementó durante el período de Priorización (OR 1,19 CI95%: 1,0 a 1,43) para disminuir durante el período de Restricción (OR 0,48 IC95% 0,38 a 0,60) y Mixing (OR 0,51 IC95% 0,41 a 0,63) coincidiendo con la introducción de linezolid en el vademecum del hospital en octubre 2002. El consumo de cloxacilina fue muy superior durante todos los períodos que durante período Paciente-específico (OR 2,67 IC95% 1,99 a 3,59 durante Priorización; OR 2,51 IC95%:1,87 a 3,36 durante Restricción y OR 3,38 IC95%: 2,55 a 4,49 durante Mixing).

El consumo de metronidazol/ornidazol sufrió un incremento significativo con respecto al período Paciente-específico durante los períodos de Priorización (OR 1,95 IC95%: 1,59 a 2,38) Restricción (OR 1,78 IC95%: 1,46 a 2,17) y Mixing (OR 1,57 IC95%: 1,28 a 1,93).

Por último el uso de macrólidos disminuyó significativamente durante los períodos de Priorización (OR 0,31 IC95% 0,24 a 0,40), Restricción (OR 0,32 IC95%: 0,25 a 0,41) y Mixing (OR 0,55 IC95%: 0,45 a 0,68) con respecto al período Paciente-específico.

4.2.1.B. Consumo de los antibióticos sujetos a intervención

La tabla 11 detalla el consumo antibiótico de los diferentes ciclos de cada período de estudio.

Tabla 11. Consumo de los principales antibióticos usados en UCI durante el período de estudio (DDP/100 estancias en UCI). En negrita los agentes mas utilizados en cada periodo.

USO ANTIBIOTICO DDP/ 100 estancias UCI	PERÍODOS DE ESTUDIO							Mixing
	PACIENTE ESPECIFIC	PRIORIZACION			RESTRICCION			
		P.CB	P.CEP	P.P/T	NO P/T	NO CEP	NO CB	
Cefalosporinas	7.8	12.1	14.3	8.2	23.4	9.5	7.7	9.5
Cefalosporinas antipseud	4.2	4.0	20.5	1.9	8.9	1.2	4.7	5.7
Carbapenemes	10.1	20.8	6.7	5.7	13.7	15.8	3.5	12.4
Amoxicilina/Clavulánico	11.6	8.0	9.6	7.0	3.6	12.0	17.5	12.7
Piperacilina/Tazobactam	10.5	9.1	7.3	16.8	1.6	6.9	7.6	11.4
Quinolonas	7.6	7.6	3.7	7.8	8.1	3.5	13.2	13.4
Metronidazol/Ornidazol	3.7	7.3	10.4	2.5	10.5	5.3	3.9	5.8
Vancomicina	5.8	9.7	6.1	5.0	4.2	1.5	2.7	3.0
Aminoglucósidos	6.8	3.7	3.9	3.8	1.7	2.8	3.4	5.3
Cloxacilina	2.5	4.4	4.8	3.0	3.7	3.0	4.8	5.2
Macrólidos	6.2	3.9	1.6	0.3	2.9	0.8	2.3	3.5
Clindamicina	1.5	4.7	3.2	0.0	2.3	1.6	0.0	2.9
Linezolid	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	9.6	1.9
USOANTIBIOTICO TOTAL	78.3	95.3	92.1	62.1	84.6	64.0	81.0	92.6

P.CB: ciclo priorización carbapenemes antipseudomónicos ; P.CEP: ciclo priorización cefalosporinas antipseudomónicas; P.P/T: ciclo priorización Piperacilina/Tazobactam; NO P/T: ciclo restricción Piperacilina/Tazobactam; NO CB: ciclo restricción carbapenemes antipseudomónicos

Durante el periodo Paciente-específico la amoxicilina/clavulánico fue el antibiótico mas prescrito.

Durante el período de Priorización los antibióticos mas utilizados fueron aquellos establecidos en cada ciclo como tratamiento empírico priorizado alcanzando niveles de uso significativamente superiores al del período Paciente-específico.

Durante el ciclo de priorización de Carbapenemes (P.CB), los carbapenemes antipseudomónicos fueron los antibióticos mas utilizados siendo significativamente mas prescritos que en el período Paciente-específico (OR 2,06 IC95%:1,76 a 2,39)

Las cefalosporinas antipseudomónicas fueron los antibióticos mas utilizados durante el ciclo de priorización de éstas (P.CEP) siendo mas de 4 veces mas prescritas que durante el Período paciente-específico (OR 4,9 IC95%: 4,02 a 5,92).

La piperacilina/tazobactam fue el antibiótico mas utilizado durante su período de priorización (P.P/T) (OR 1,59 IC95%: 1,34-1,89 con respecto al período Paciente-específico).

Durante el período de Restricción, los antibióticos restringidos en cada ciclo se encontraron entre los menos usados sufriendo un decremento significativo con respecto al período Paciente-específico. Sin embargo, la restricción de los agentes sujetos a intervencion motivo un aumento no deliberado de la utilización de otros antibióticos.

Durante el ciclo de restricción de piperacilina/tazobactam (NO P/T), este agente fue el antibiótico menos utilizado (OR 0,15 IC95%:0,09 a 0,22 con respecto al período Paciente-específico). Durante este ciclo el consumo de cefalosporinas aumentó significativamente (OR 3,5 IC95%: 3,02 a 5,86) con respecto al período Paciente-específico siendo el grupo antibiótico mas prescrito.

Durante el ciclo de restricción de cefalosporinas antipseudomónicas (NO CEP) las cefalosporinas antipseudomónicas estuvieron entre los agentes menos utilizados (OR 0,26 IC95%:0,16 a 0,45 con respecto al período Paciente específico). La Restricción de cefalosporinas antipseudomónicas vino asociado a un aumento en el consumo de carbapenemes (OR 1,56 IC95%:1,32 a 1,84 con respecto al período Paciente-específico) que se convirtieron en los antibióticos

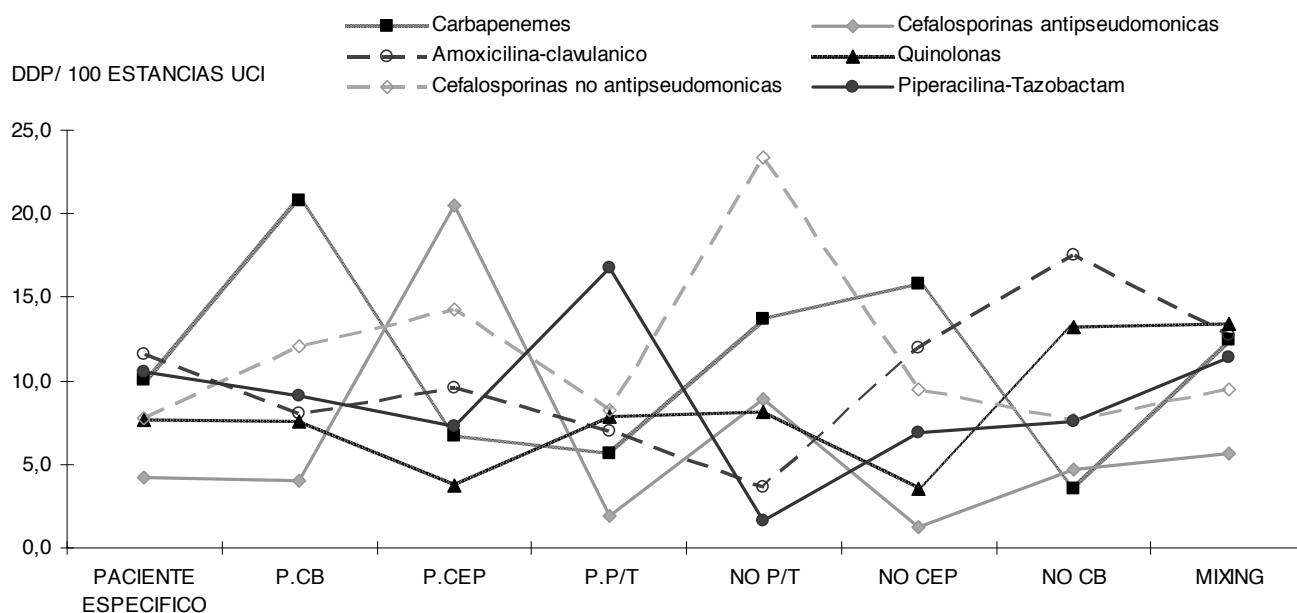
mas prescritos durante este ciclo. La restricción de cefalosporinas antipseudomónicas no comportó un aumento de otras cefalosporinas.

Durante el ciclo de restricción de carbapenemes (NO CB) se produjo una disminución en el uso de carbapenemes (OR 0,34 IC95%:0,25 a 0,46 con respecto al período Paciente-específico). La restricción de carbapenemes se asoció a un aumento no intencionado de amoxicilina/clavulánico (OR 1,50 IC95%:1,29 A 1,76 con respecto al período Paciente-específico), convirtiéndose en el antibiótico mas prescrito en este ciclo.

Durante el período de Mixing el grupo antibiótico mas prescrito fueron las quinolonas que sufrieron un aumento significativo con respecto al período Paciente-específico. (OR 1,88 IC95%:1,62 A 2,18).

La figura 13 muestra la representación grafica del de los agentes sujetos a intervención.

Figura 13. Consumo de los antibióticos sujetos a intervención (DDP/100 estancias UCI) durante los diferentes ciclos de cada período



P.CB: Período priorización carbapenemes antipseudomónicos ; P.CEP: ciclo priorización cefalosporinas antipseudomónicas; P.P/T: ciclo priorización Piperacilina/Tazobactam; NO P/T: ciclo restricción Piperacilina/Tazobactam; NO CB: ciclo restricción carbapenemes.

4.2.1.3 Índice de Heterogeneidad Antibiótica

La figura 14 muestra el consumo de los antibióticos más prescritos durante todo el estudio (aquellos cuyo consumo supuso más del 10% del uso total) al igual que el porcentaje de utilización que representan con respecto al grupo de los cinco más utilizados. Las cefalosporinas (CEF) fueron los antibióticos más prescritos constituyendo un 15,2% del consumo total de antimicrobianos, seguido por las quinolonas (QUI) (13,4%), amoxicilina/clavulánico (A/C) (12,7%), carbapenemes (CBP) (12,4%) y piperacilina/tazobactam P/T (11,4%). Considerando estos 5 antibióticos se calculó IHA restando a su porcentaje de utilización real (a_i) la proporción de uso de los mismos en una situación hipotética en la que estos fueran prescritos por igual (b_i) (20%) mediante la formula:

$$\text{IHA} = 1 - \{n / [2x(n-1)]\} \times \Sigma(a_i - b_i)$$

$$\text{IHA}_{\text{PAC-ESP}} = 1 - (5 / (2*4)) * \{0,19-0,20 + 0,23-0,20 + 0,22-0,20 + 0,20-0,20 + 0,14-0,20\} = 0,93$$

$$\text{IHA}_{\text{P,CB}} = 1 - (5 / (2*4)) * \{0,33-0,20 + 0,26-0,20 + 0,13-0,20 + 0,14-0,20 + 0,12-0,20\} = 0,75$$

$$\text{IHA}_{\text{P,CEP}} = 1 - (5 / (2*4)) * \{0,10-0,20 + 0,56-0,20 + 0,15-0,20 + 0,11-0,20 + 0,06-0,20\} = 0,55$$

$$\text{IHA}_{\text{P,P/T}} = 1 - (5 / (2*4)) * \{0,12-0,20 + 0,21-0,20 + 0,15-0,20 + 0,35-0,20 + 0,16-0,20\} = 0,79$$

$$\text{IHA}_{\text{NO P/T}} = 1 - (5 / (2*4)) * \{0,23-0,20 + 0,54-0,20 + 0,06-0,20 + 0,02-0,20 + 0,14-0,20\} = 0,53$$

$$\text{IHA}_{\text{NO CEP}} = 1 - (5 / (2*4)) * \{0,32-0,20 + 0,22-0,20 + 0,24-0,20 + 0,14-0,20 + 0,07-0,20\} = 0,77$$

$$\text{IHA}_{\text{NO CBP}} = 1 - (5 / (2*4)) * \{0,06-0,20 + 0,23-0,20 + 0,32-0,20 + 0,14-0,20 + 0,24-0,20\} = 0,76$$

$$\text{IHA}_{\text{Mixing}} = 1 - (5 / (2*4)) * \{0,19-0,20 + 0,23-0,20 + 0,19-0,20 + 0,17-0,20 + 0,20-0,20\} = 0,95$$

Para calcular el IHA de los períodos de priorización y restricción se determinó la media de los IHA de los ciclos que componían cada período. Así:

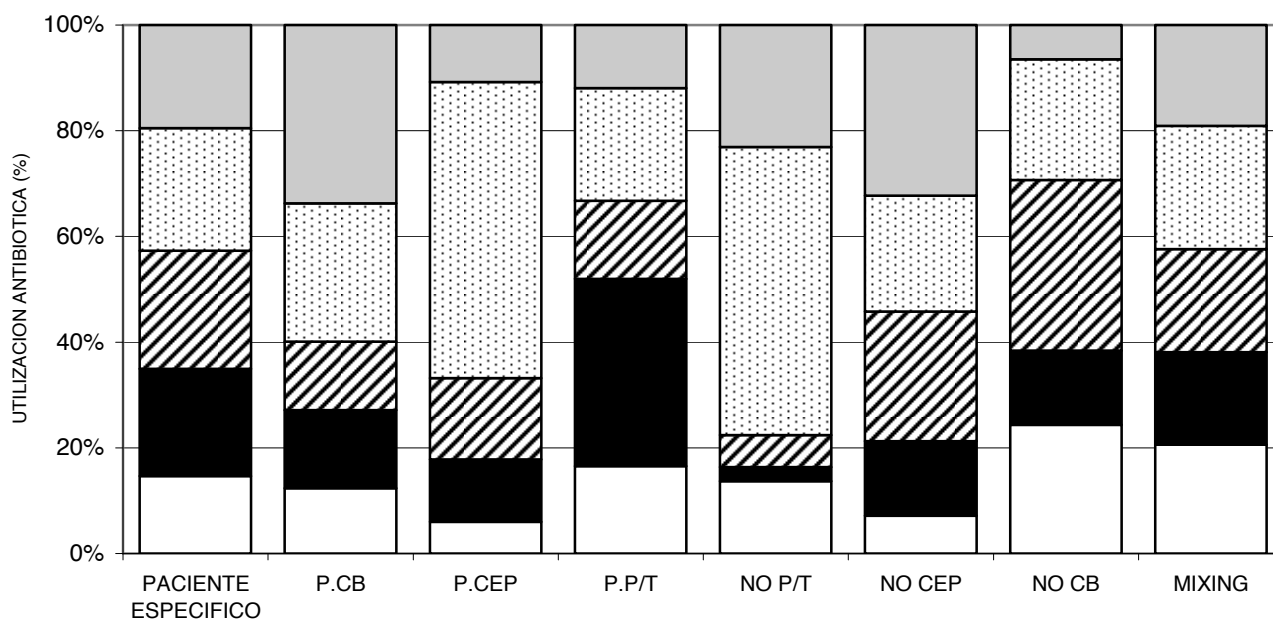
$$\text{IHA}_{\text{PRIORIZACION}} = (0,75 + 0,55 + 0,79) / 3 = 0,69$$

$$\text{IHA}_{\text{RESTRICCION}} = (0,53 + 0,77 + 0,76) / 3 = 0,68$$

La prescripción antibiótica de los períodos Paciente-específico y Mixing fue más heterogénea que la de los períodos de Priorización y Restricción antibiótica. (Figura 15)

* Recordamos que cuanto mas se aproxima el IHA a 1 mayor heterogeneidad, y por el contrario, cuanto mas cerca del 0 menor heterogeneidad en la prescripción.

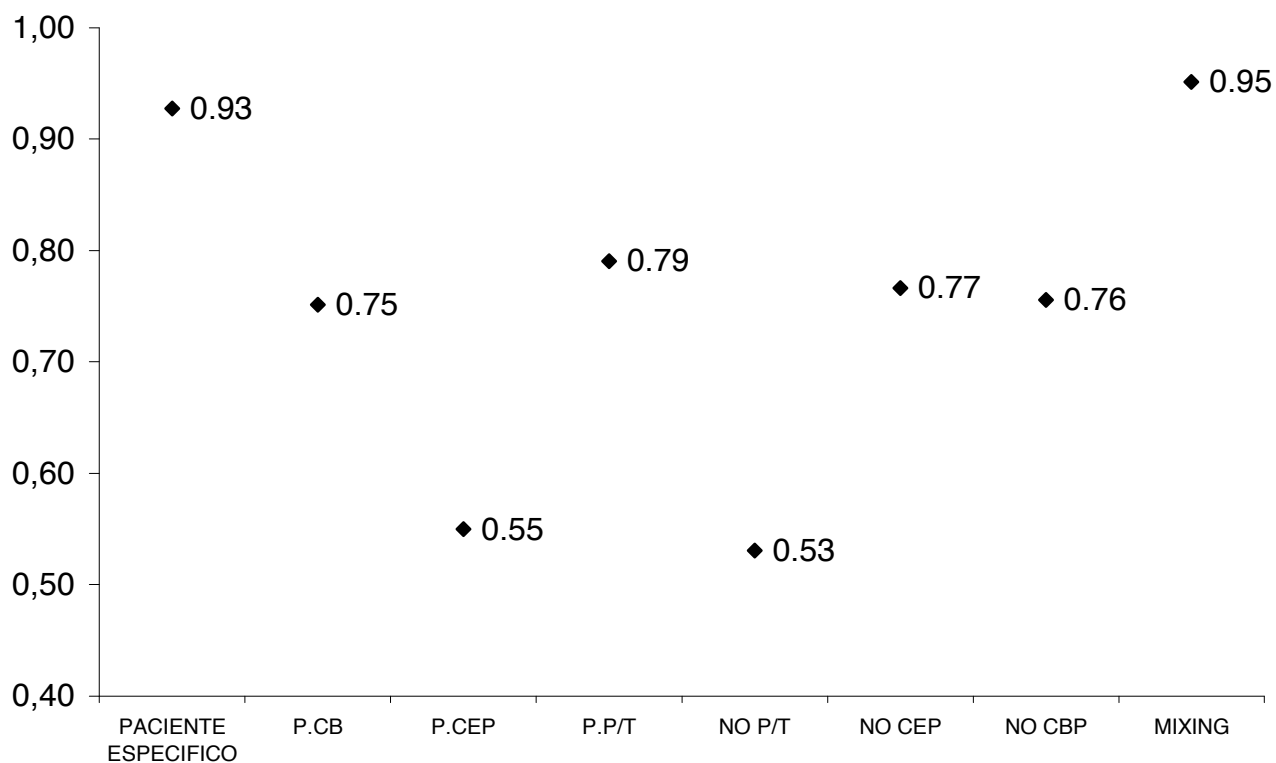
Figura 14. Distribución (%) de los antibióticos más prescritos durante los diferentes ciclos que componen cada período



	PACIENTE ESPECIFIC		PRIORIZACION						RESTRICCION						MIXING	
			P.CB		P.CEP		P.P/T		NO P/T		NO CEP		NO CBP			
	DDP	%	DDP	%	DDP	%	DDP	%	DDP	%	DDP	%	DDP	%	DDP	%
■ CBP	10.1	19.5	20.8	33.8	6.7	10.8	5.7	11.9	13.7	23.1	15.8	32.3	3.5	6.5	12.4	19.1
▤ CEF	12.0	23.2	16.1	26.1	34.7	56.0	10.1	21.3	32.3	54.5	10.5	21.9	12.4	22.9	15.2	23.3
▨ A/C	11.6	22.3	8.0	13.0	9.6	15.4	7.0	14.8	3.6	6.1	12.0	24.5	17.5	32.3	12.7	19.5
■ P/T	10.5	20.3	9.1	14.8	7.3	11.8	16.8	35.4	1.6	2.7	6.9	14.1	7.6	14.0	11.4	17.5
□ OUI	7.6	14.7	7.6	12.3	3.7	6.0	7.8	16.5	8.1	13.7	3.5	7.2	13.2	24.4	13.4	20.6
TOTAL	51.8	100	61.6	100	62.1	100	47.4	100	59.3	100	48.9	100	54.2	100	65.1	100
IHA	0,93		0,75		0,55		0,79		0,53		0,77		0,76		0,95	

P.CB: ciclo priorización carbapenemes antipseudomónicos; P.CEP: ciclo priorización cefalosporinas antipseudomónicas; P.P/T: ciclo priorización Piperacilina/Tazobactam; NO P/T: ciclo restricción Piperacilina/Tazobactam; NO CB: ciclo restricción carbapenemes; CBP: Carbapenemes; CEF: Cefalosporinas; A/C: Amoxicilina/Clavulanico; P/T: Piperacilina/Tazobactam; QUI: Quinolonas. DDP: Dosis diaria prescrita. IHA: Índice de heterogeneidad antibiótica

Figura 15. Representación gráfica de los IHA de los diferentes períodos de estudio donde 1= heterogeneidad total y 0= homogeneidad total



P.CB: ciclo priorización carbapenemes antipseudomónicos ; P.CEP: ciclo priorización cefalosporinas antipseudomónicas; P.P/T: ciclo priorización Piperacilina/Tazobactam; NO P/T: ciclo restricción Piperacilina/Tazobactam; NO CB: ciclo restricción carbapenemes

4.2.3 TRATAMIENTO ANTIBIOTICO DE LA NAVM

4.2.3. A. Tratamiento empírico y cumplimiento terapéutico

El 71 % de los antibióticos utilizados en la UCI durante el período de estudio se destinaron al tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM).

El porcentaje de pacientes con NAVM tratados empíricamente con cada uno de los antibióticos sujetos a intervención se expresa en la tabla 12. El 47,9 % de los tratamientos antibióticos empíricos fueron con biterapia sin existir diferencias significativas entre períodos (46,9% en el período Paciente-específico, 34,2% en el período de Priorización, 51,8% en el de Restricción y 60,5% en el de Mixing).

Tabla 12. Distribución (%) de los fármacos más utilizados como tratamiento empírico de la NAVM durante los diferentes períodos de estudio

	PACIENTE ESPECIFIC	PRIORIZACION			RESTRICCION			Mixing
		P.CB	P.CEP	P.P/T	NO P/T	NO CEP	NO CBP	
CBP	28,1	75,0	18,2	0,0	21,4	62,5	0,0	27,9
CEP	15,6	8,3	72,7	14,3	64,3	0,0	100	27,9
P/T	25,0	0,0	0,0	71,4	7,1	12,5	0,0	20,9
QU	15,6	0,0	0,0	28,3	7,1	0,0	0,0	16,3
A/C	25,0	0,0	9,1	14,3	0,0	12,5	0,0	7,0
AG	31,3	41,7	9,1	0,0	14,3	0,0	0,0	25,6
OTROS	3,1	16,7	0,0	0,0	21,4	12,5	0,0	7,0

P.CB: ciclo de priorización de carbapenemes antipseudomónicos ; P.CEP: ciclo de priorización de Cefalosporinas antipseudomónicas; PP/T: ciclo de priorización de Piperacillin/Tazobactam; NO P/T: ciclo de restricción de Piperacilin/Tazobactam; NO CEP: ciclo de restricción de Cefalosporinas antipseudomónicas; NO CBP: ciclo de restricción de Carbapenemes antipseudomónicos. CBP: Carbapenemes antipseudomónicos; CEP: Cefalosporinas antipseudomónicas; P/T: Piperacilin/Tazobactam; QU: Quinolonas; A/C: Amoxicilina/Clavulánico; AG: Aminoglucósidos. OTROS: Otros antibióticos

El grado de cumplimiento global de los protocolos de tratamiento antibiótico empírico para la NAVM durante los diferentes períodos de estudio fue del 81,3%. La valoración del cumplimiento terapéutico durante el período Paciente específico no se pudo medir ya que la selección del agente antimicrobiano se individualizó para cada paciente.

La prescripción de carbapenemes, cefalosporinas antipseudomónicas y piperacilina/tazobactam fue del 75%, 63,6% y 71,4% durante sus ciclos de Priorización respectivos. Las violaciones del protocolo, prescripción de antimicrobianos no preseleccionados, fue de un 25%, 36,4% y 28,3% para los ciclos P.CB, P.CEP y P.P/T respectivamente de las cuales el 8,3% , 18,2% y 14,3% fueron desviaciones aceptables del protocolo justificadas por alergia o exposición previa al antibiótico priorizado.

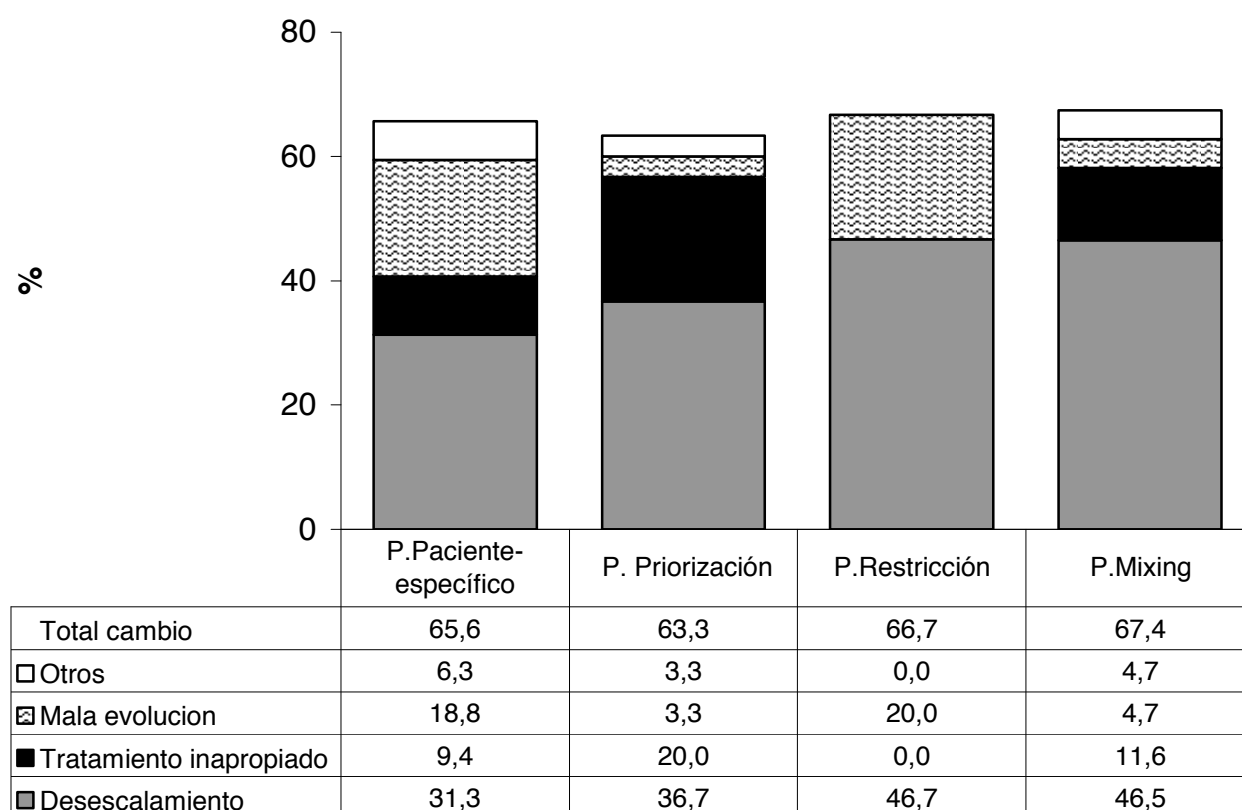
El cumplimiento terapéutico durante el período de Restricción fue mayor que durante el período de Priorización (97,6% versus 70%). Ningún paciente con sospecha de NAVM recibió cefalosporinas antipseudomónicas y carbapenemes durante sus respectivos períodos de restricción. Sin embargo durante el período NOP/T solo se alcanzó una restricción del 74% de piperacillin/tazobactam.

El cumplimiento del protocolo de tratamiento antibiótico durante el período de Mixing (seguimiento del orden secuencial antibiótico establecido) se consiguió en el 74,4% de los casos. En el 18,6% de los casos la desviación del protocolo fue justificada por alergia o exposición previa al fármaco seleccionado y en un 7% se administraron antibióticos sin respetar el protocolo.

4.2.3. B. Tratamiento empírico inapropiado y modificación antibioterapia

Durante el período de estudio se modificaron el 65,9% de las pautas antibióticas empíricas. El 40,7% de los casos de modificación antibiótica fue por desescalamiento, y el 10,4% fue por tratamiento empírico inapropiado. En el 11,1% de los casos se cambió la antibioterapia empírica por mala evolución clínica del paciente y un 3,7% de los cambios antibióticos se cambiaron por otros motivos relacionados en su mayoría a toxicidad. Aunque sin diferencias significativas con respecto al período Paciente-específico, durante el período de Priorización hubo un aumento en el cambio de antibioterapia debido a tratamiento empírico inapropiado. En el período de Restricción, sin embargo no existió ningún cambio antibiótico debido a esta causa. El porcentaje de desescalamiento fué similar en todos los períodos. (Figura 16)

Figura 16. Distribución (%) de los motivos de cambio de la antibioterapia empírica inicial en los diferentes períodos de estudio.



Los períodos en los que hubo mayor porcentaje de cambio antibiótico fueron el ciclo de potenciación de cefalosporinas antipseudomónicas (P.CEP) (81,8%) y el ciclo de restricción de carbapenemes (NO CBP) (87,5%), caracterizados por un predominio de antibioterapia empírica con cefalosporinas antipseudomónicas. En estos ciclos el cambio antibiótico fue sobretodo debido a desescalamiento antimicrobiano. Durante el ciclo de restricción antibiótica de carbapenemes (NO CBP), el porcentaje de desescalamiento antibiótico fue significativamente superior (% 87,5 frente a 31,3%) al período Paciente-específico. $P < 0,001$. (Figura 17)

4.2.3.C. Tratamiento antibiótico dirigido

La tabla 13 detalla la distribución (%) de la antibioterapia dirigida en pacientes con NAVM, tras la modificación de la pauta empírica.

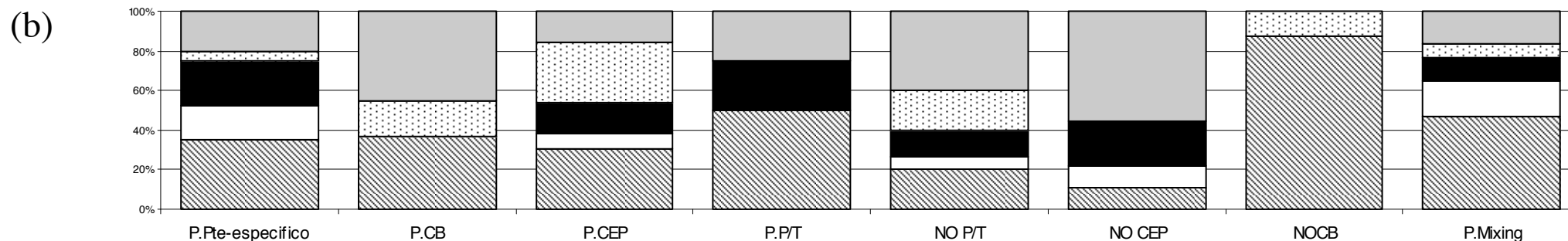
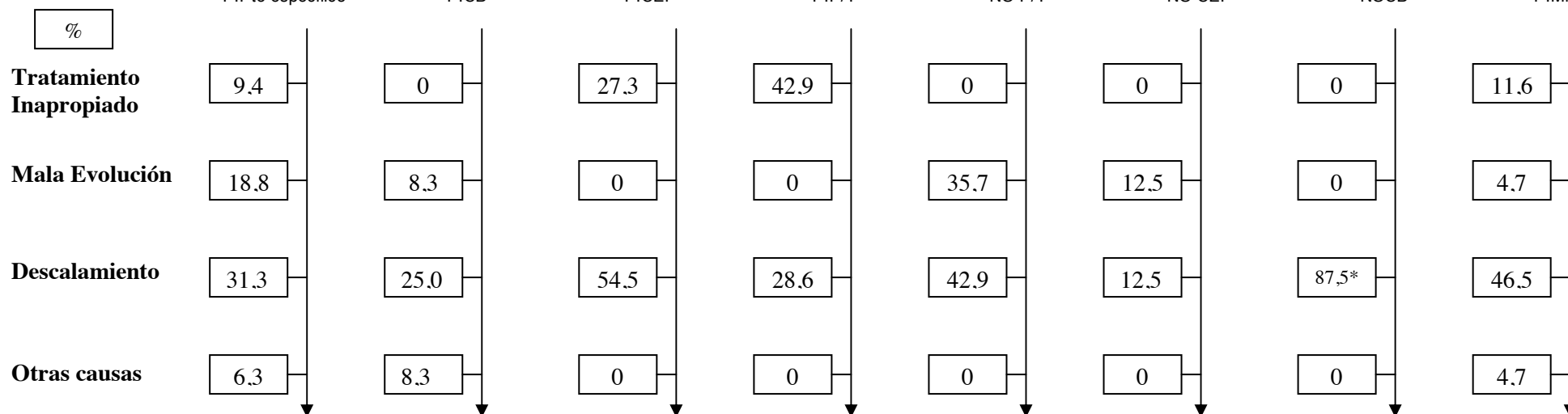
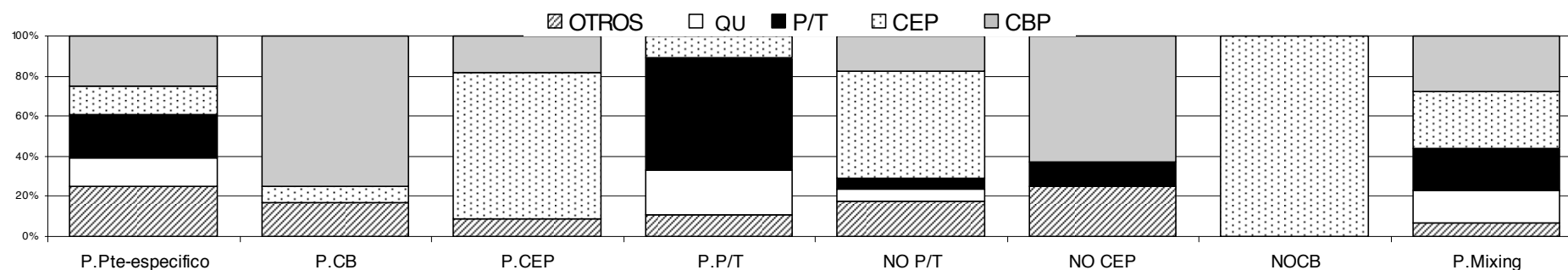
El 26,2% de las pautas antibióticas dirigidas en la NAVM fueron con biterapia. Durante el período de Restricción el porcentaje de tratamientos con biterapia fue de 8,9%, significativamente inferior al observado durante e período Paciente-específico (34,4%); $p < 0,05$. Los porcentajes de tratamientos antibióticos con biterapia durante los períodos de Priorización (26,9%) y Mixing (34,9%) fueron similares al del período Paciente-específico.

Tabla 13. Distribución (%) de la antibioterapia dirigida en pacientes con NAVM

	PACIENTE ESPECIFIC	PRIORIZACION			RESTRICCION			MIXING
		P.CB	P.CEP	P.P/T	NO P/T	NO CEP	NO CBP	
CBP	25,0	41,7	18,2	28,6	42,9	62,5	0,0	16,3
CEP	6,3	16,7	36,4	0,0	21,4	0,0	12,5	7,0
P/T	28,1	0,0	18,2	28,6	14,3	25,0	0,0	11,6
QU	21,9	0,0	9,1	0,0	7,1	12,5	0,0	18,6
A/C	31,3	16,7	18,2	14,3	0,0	0,0	62,5	27,9
AG	9,4	8,3	0,0	0,0	7,1	0,0	0,0	14,0
OTROS	12,5	16,7	18,2	42,9	21,4	12,5	25,0	18,6

P.CB: ciclo de priorización de carbapenemes antipseudomonicos ; P.CEP: ciclo de priorización de Cefalosporinas antipseudomónicas; P.P/T: ciclo de priorización de Piperacillin/Tazobactam; NO P/T: ciclo de restricción de Piperacilin/Tazobactam; NO CEP: ciclo de restricción de Cefalosporinas antipseudomónicas; NO CBP: ciclo de restricción de Carbapenemes antipseudomonicos. CBP: Carbapenemes antipseudomonicos; CEP: Cefalosporinas antipseudomónicas; P/T: Piperacilin/Tazobactam; Q: Quinolonas; A/C: Amoxicilina/Clavulánico; AG: Aminoglucósidos. OTROS: Otros antibióticos

(a) **Figura 17. Distribución (%) de los pacientes con NAVM tratados (a) empíricamente y (b) con terapia dirigida con los antibióticos sujetos a intervención. Flechas: Motivo de cambio antibiótico (%); CBP: carbapenemes antipseudomónicos; CEP: cefalosporinas antipseudomónicas; P/T: piperacilin/tazobactam; QU: quinolonas; Otros: Antibióticos no sujetos a intervención (excluyendo AG)**



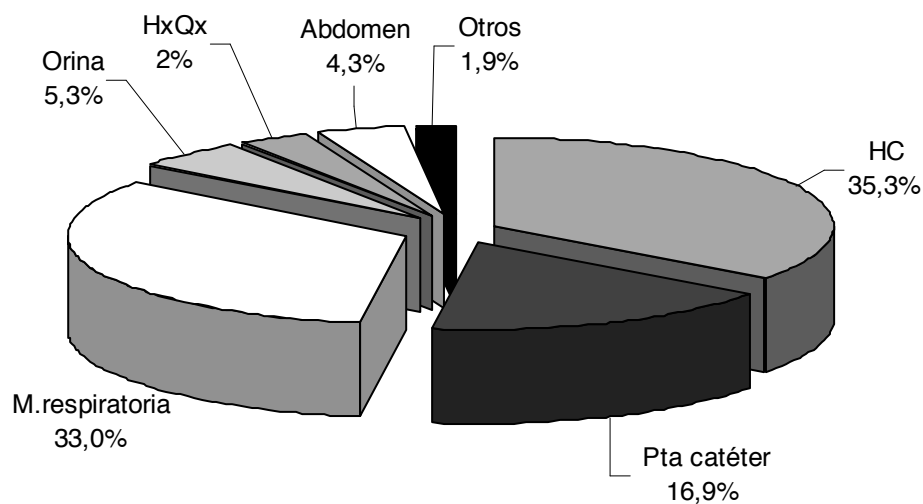
4.3. IMPACTO MICROBIOLÓGICO

4.3.1. MUESTRAS CLÍNICAS

Durante todo el estudio se recogieron un total de 6738 muestras clínicas, de las que 2478 (El 36,8% del total de muestras clínicas) resultaron positivas para microorganismos en 1459 pacientes, lo que supuso una incidencia global de 56,81 pacientes con muestras clínicas positivas por cada 100 pacientes admitidos en UCI y una media de 1,7 muestras por paciente.

La figura 18 refleja la procedencia de las muestras clínicas positivas.

Figura 18. Procedencia (%) de las muestras clínicas positivas



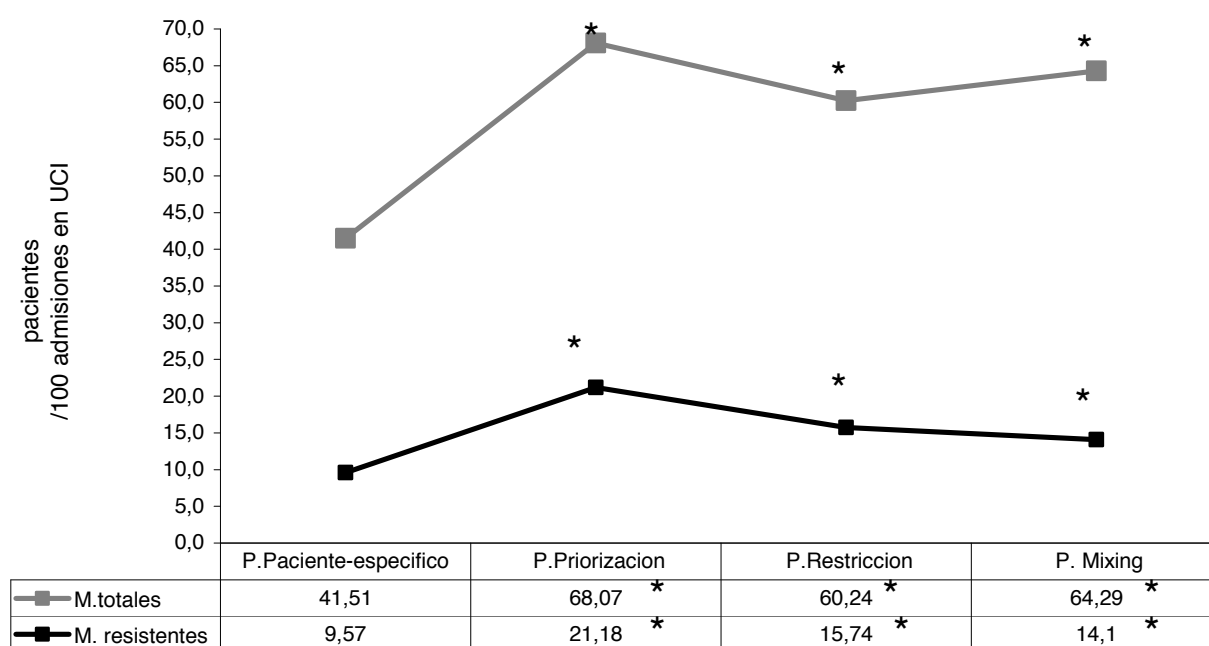
HC: hemocultivos; Pta catéter: muestras de punta de catéter intravasular; M. Respiratoria: muestras clínicas respiratorias; HxQx: exudados de herida quirúrgica y úlceras cutáneas; Abdomen: colecciones intraabdominales

4.3.2. ETIOLOGIA DE LA COLONIZACION

Los períodos de Priorización (RR 1,64; IC 1,49 a 1,81), Restricción (RR 1,45; IC95%:1,31 a 1,61) y Mixing (RR 1,55; IC95%:1,40 a 1,71) se caracterizaron por una incidencia significativamente superior de pacientes colonizados/infectados que durante el período Paciente-específico.

En el 25,6% de los pacientes con muestras clínicas positivas se aislaron microorganismos resistentes, con una incidencia global de 14,56 por cada 100 admisiones en UCI. La incidencia de pacientes con muestras clínicas positivas para microorganismos resistentes aumento significativamente durante los períodos de Priorización (RR 2,60; IC95% 2,0 a 3,38), Restricción (RR 1,85 IC95%:1,40 a 2,46) y Mixing (RR 1,68 IC95%:1,25 a 2,25) con respecto al período Paciente-específico. (Figura 19)

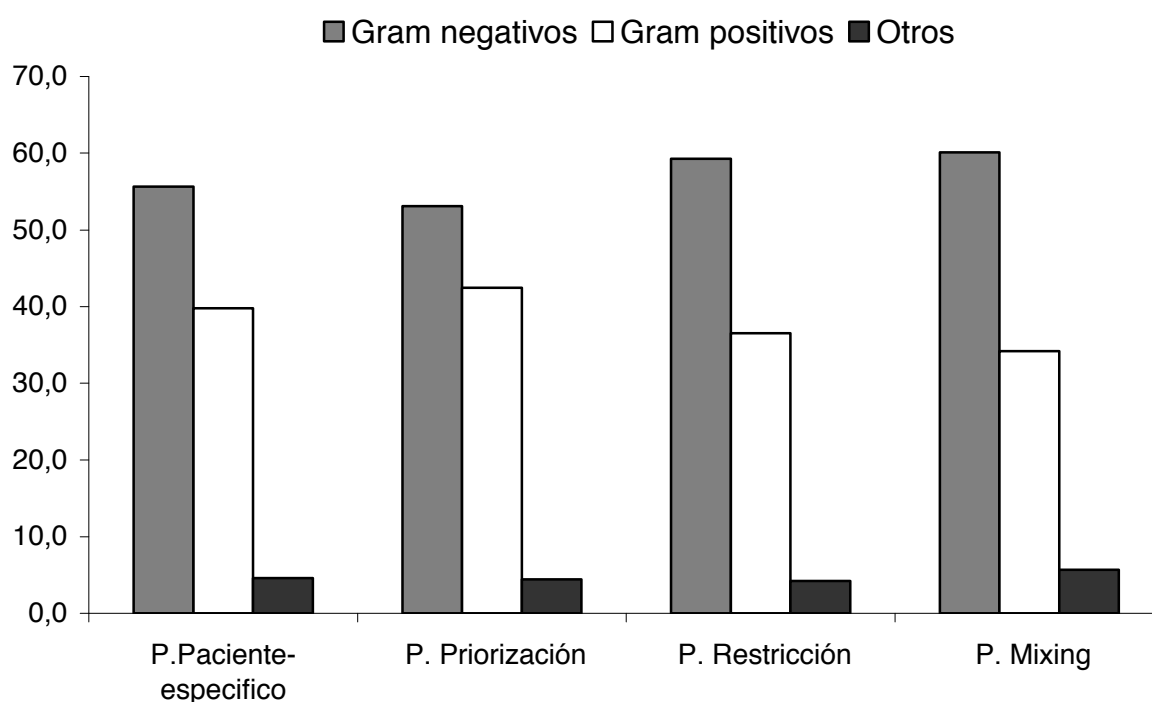
Figura 19. Incidencia de pacientes con muestras clínicas con aislamientos de microorganismos (M) resistentes.



*p<0,05 con respecto al período Paciente-específico

En el 56,9% de los pacientes con muestras clínicas positivas se aislaron microorganismos Gram negativos (n=830) y en el 38,4% de ellas se aislaron Gram positivos (n=560). En 69 pacientes (4,7%) se aislaron Hongos (en su mayoría *Candidas spp*). Estas proporciones se mantuvieron durante los diferentes períodos de estudio. (Figura 20)

Figura 20. Distribución (en %) de los microorganismos aislados en pacientes con muestras clínicas positivas.



4.3.2.A. Colonización por microorganismos Gram negativos

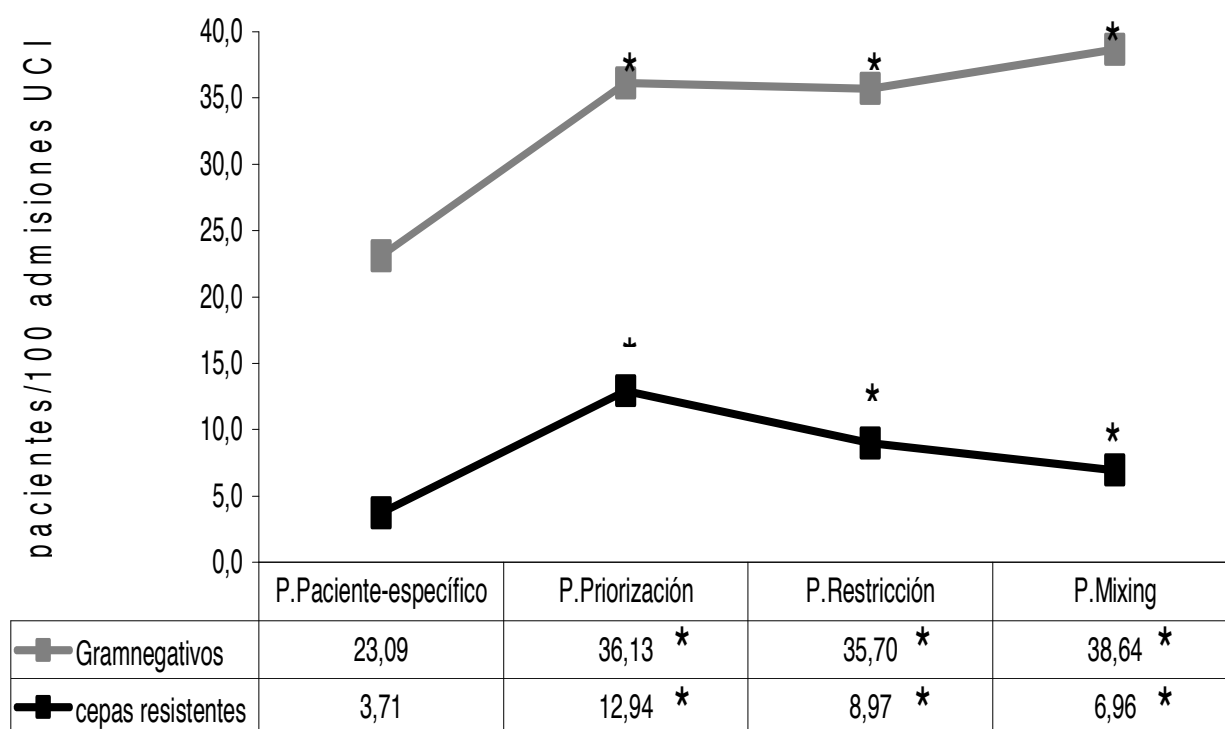
Durante el período de estudio se aislaron 1272 muestras clínicas positivas con Gram negativos de 830 pacientes, lo que supuso una incidencia global de 32,32 pacientes infectados/colonizados por cada 100 admisiones en UCI.

Durante el período de Priorización la incidencia de Gram negativos aumento significativamente con respecto al período Paciente-específico (RR 1,51; IC95%: 1,28 a 1,78), triplicándose el numero de cepas resistentes (RR 3,49; IC 95%: 2,3 a 5,2) hasta constituir mas de un tercio del total de Gram negativos (35,8%).

El mismo patrón se observó durante el período de Restricción, con un aumento significativo de Gram negativos (RR 1,55; IC 95%: 1,31 a 1,81) a expensas del aumentó de cepas resistentes (RR 2,42; IC95%: 1,57 a 3,72).

En el período de Mixing también la incidencia de pacientes colonizados/infectados con microorganismos Gram negativos también fue significativamente superior al período Paciente-específico (RR 1,67; IC95% 1,42 a 1,97) con un menor aumento, aunque también significativo de pacientes con muestras clínicas positivas para cepas resistentes (RR 1, 88; IC95% 1,18 a 2,98). (Figura 21)

Figura 21. Incidencia de pacientes con aislamiento de microorganismos Gram negativos en muestras clínicas



* $p < 0,05$ con respecto al período Paciente-específico

a. Colonización por *Acinetobacter baumannii*

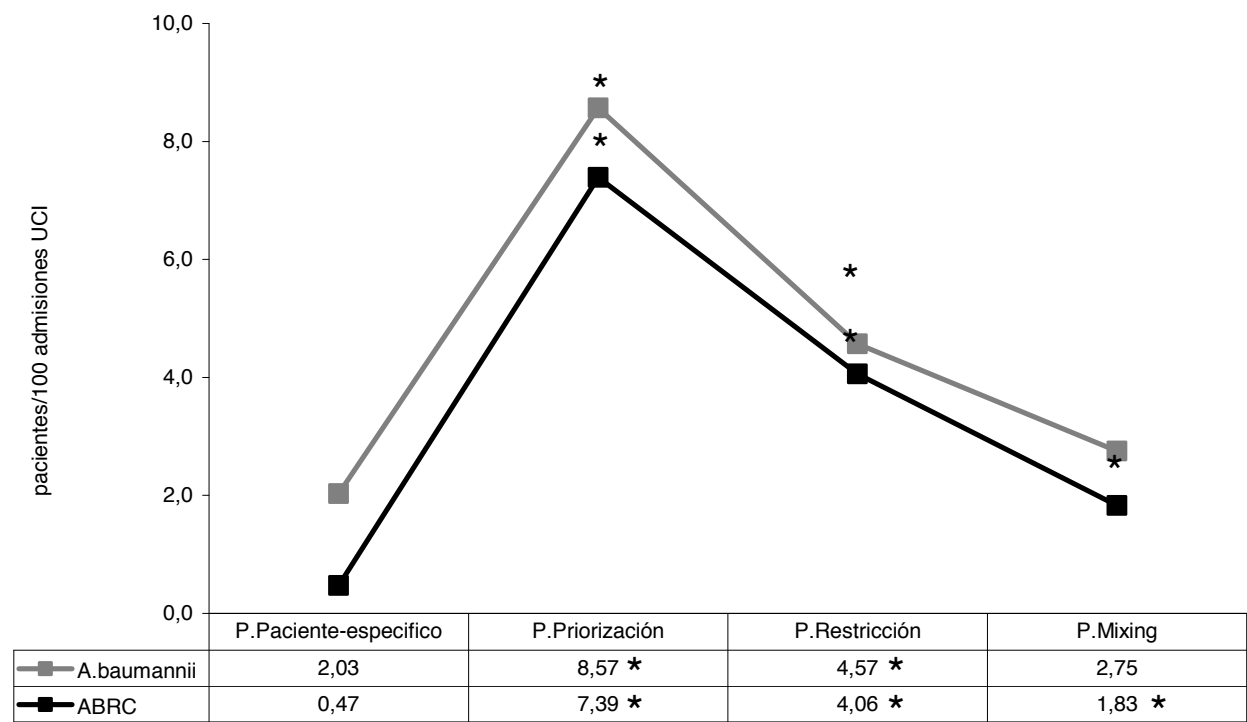
Durante el estudio se aislaron un total de 110 muestras clínicas de *Acinetobacter baumannii* lo que supuso un 13,2% del total de Gram negativos, con una incidencia global de 4,28 pacientes/100 admisiones en UCI. El 74,5% de las muestras clínicas de *A.baumannii* fueron resistentes a Carbapenem (ABRC) (n=82) con una incidencia global de 3,19 pacientes /100 admisiones en UCI.

La incidencia de *Acinetobacter baumannii* aumentó significativamente durante el período de Priorización con respecto al período Paciente-específico (RR 4,2; IC95%: 2,4 a 7,2) con un incremento de 15,5 veces (IC 95%: 5,5 a 42,8) de las cepas resistentes a carbapenem. Mientras que la aparición de un caso índice durante el período Paciente-específico generó tres casos secundarios, la aparición de un caso índice durante el período de Priorización de carbapenem generó 43 casos secundarios.

La Restricción selectiva de antibióticos controló parcialmente la incidencia de cepas de *A.baumannii* sensibles y resistentes a carbapenem aunque su incidencia total continuo siendo significativamente superior a la del período paciente-específico (RR 2,2; IC95%; 1,2 a 4,0 y RR 8,4; IC95%: 2,9 a 24,3 respectivamente).

Durante el período Mixing el número total de *A.baumannii* retornó a niveles similares a los registrados durante el período paciente-específico pero el porcentaje de cepas resistentes a carbapenem continuó siendo significativamente superior (RR 3,8; IC95%: 1,2 a 12,1). (Figura 22)

Figura 22. Incidencia de pacientes con aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en muestras clínicas



ABRC: *Acinetobacter baumannii* resistente a Carbapenemes;

*p<0,05 con respecto al período Paciente-específico.

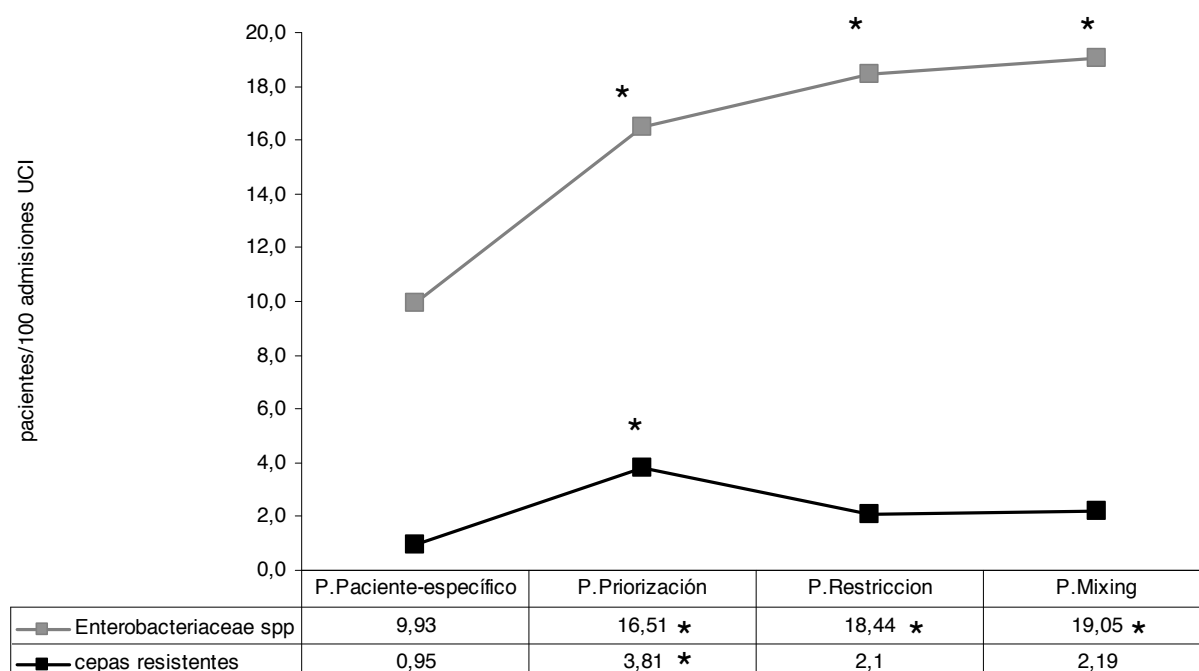
b. Colonización por Enterobacteriaceae spp

Las enterobacterias fueron los Gram negativos mas frecuentemente aislados durante el estudio con 393 aislamientos (47,3% del total de Gram negativos), con una incidencia global de 15,30 pacientes por cada 100 admisiones en UCI. El 14,5% (n=57) de las enterobacterias cepas resistentes (6,8% del total de Gram negativos).

La incidencia de enterobacterias aumento progresivamente durante los períodos de Priorización (RR 1,5; IC95%: 1,4 a 2,0), Restricción (RR 1,8; IC95%: 1,3 a 2,3) y Mixing (RR 1,8; IC95%: 1,4 a 2,4) con respecto al período Paciente-específico.

Igualmente se registró un aumento significativo en la incidencia de las cepas resistentes durante el período de Priorización (RR 4,2; IC95% 1,9 a 9,3). La Restricción selectiva de antibióticos se asoció a un descenso de la incidencia de enterobacterias resistentes que se mantuvo durante el período de Mixing. (Figura 23)

Figura 23. Incidencia de pacientes con aislamientos de Enterobacterias en muestras clínicas

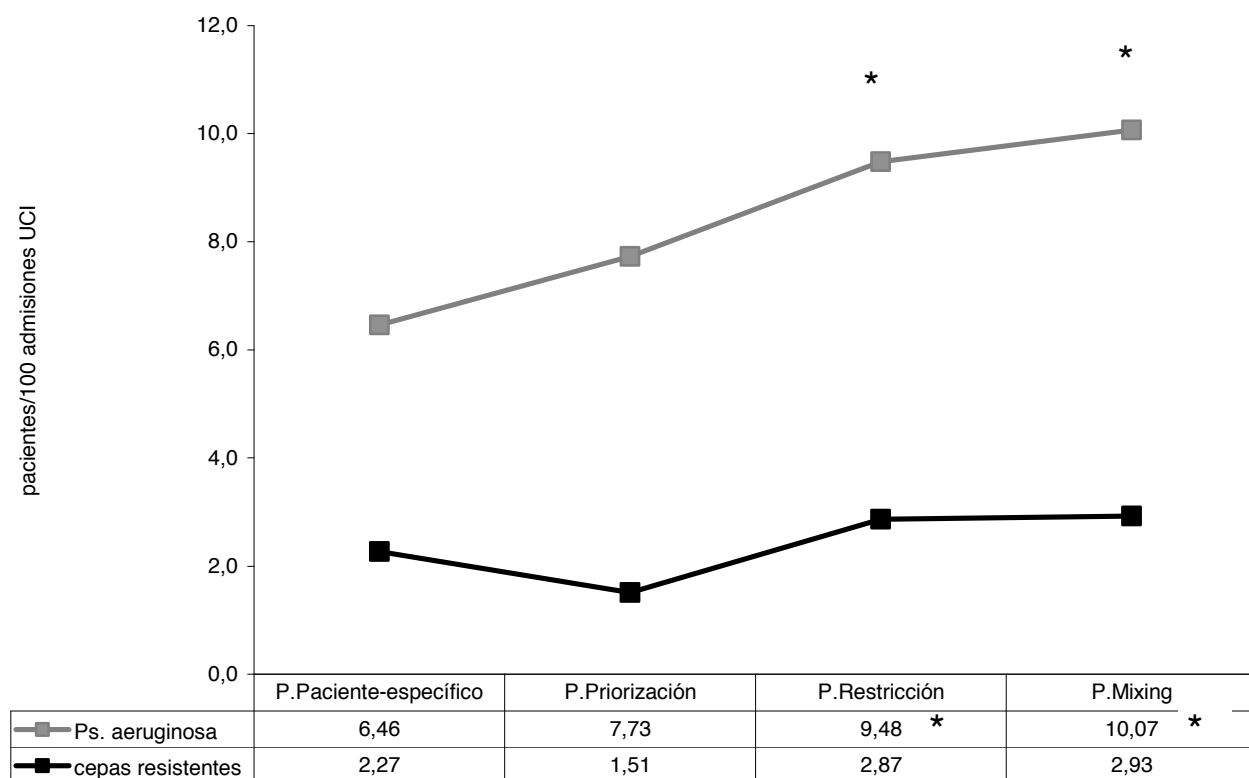


* p<0,05 con respecto al período Paciente-específico

c. Colonización por *Pseudomonas aeruginosa*

Durante todo el estudio se aisló *Ps. aeruginosa* en 211 muestras clínicas (25,4% del total de Gram negativos) con una incidencia global de 8,22 pacientes por cada 100 admisiones en UCI. Las cepas resistentes de *Ps. aeruginosa* (n=61) constituyeron el 28,9% del total de *Ps. aeruginosa* con una incidencia global de 2,38 pacientes por cada 100 admisiones en UCI. No se observaron variaciones significativas en la incidencia de *Ps. aeruginosa* entre el período Paciente-específico y el período de Priorización. Contrariamente, durante los períodos de Restricción antibiótica y Mixing se registro un aumento significativo en la incidencia de *Ps. aeruginosa* (RR 1,4; IC95%: 1,02 a 2,19 y RR 1,5; IC95% 1,0 a 2,2 respectivamente) con respecto al período Paciente-específico. Sin embargo, la incidencia de cepas resistentes a uno o más antibióticos se mantuvo estable durante todo el estudio. (Figura 24)

Figura 24. Incidencia pacientes con aislamientos de *Ps. aeruginosa* en muestras clínicas



* p<0,05 con respecto al período Paciente-específico

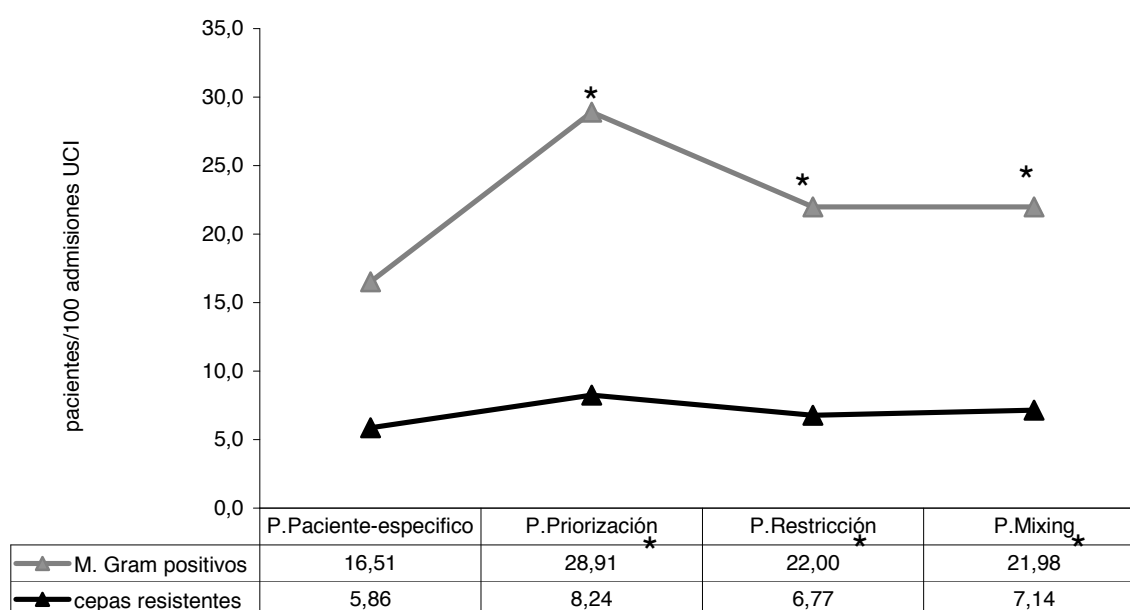
4.3.2. B. Colonización por microorganismos Gram positivos

Durante el período de tiempo que comprendió el estudio se aislaron 1089 muestras clínicas en un total de 560 pacientes, lo que supuso una incidencia global de 21,81 pacientes colonizados/infectados por Gram positivos.

La incidencia de pacientes con muestras clínicas con Gram positivos aumento significativamente durante los períodos de Priorización (RR 1,73; IC95% 1,44 a 2,13), Restricción (RR 1,33; IC95%:1,07 a 1,65) y Mixing (1,32; IC95%:1,07 a 1,66) con respecto al período Paciente-específico.

Un 31,3% (n=175) de pacientes con Gram positivos fueron por cepas resistentes con una incidencia global del 12,0 pacientes por cada 100 admisiones en UCI. No se observaron variaciones significativas en la incidencia de cepas resistentes de Gram positivos durante los diferentes períodos de estudio. (Figura 25)

Figura 25. Incidencia de pacientes con aislamientos de microorganismos Gram positivos en muestras clínicas



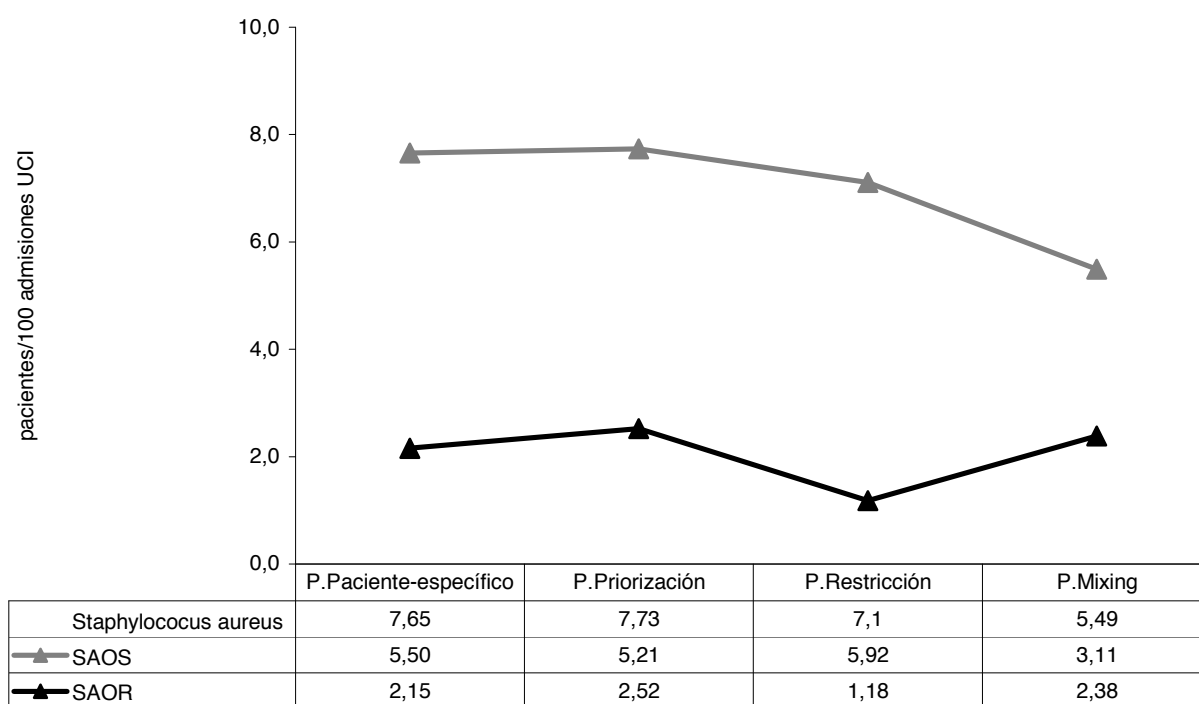
* $p < 0,05$ con respecto al período Paciente-específico

a. Colonización por *Staphylococcus spp*

Durante la totalidad del período de estudio se aislaron un total de 598 *Staphylococcus spp* en 306 pacientes (54,6% del total de pacientes con aislamientos por Gram positivos) con una incidencia global de 11,92 aislamientos/ 100 admisiones en UCI.

Más de la mitad (59,4%) de los estafilococos fueron *Staphylococcus aureus* (324 muestras en 182 pacientes) con una incidencia global de 7,09 pacientes/100 admisiones en UCI. El 29,1% de los pacientes con muestras clínicas positivas para *Staphylococcus aureus* fueron cepas resistentes a la oxacilina (SAOR) con una incidencia global de 2,06 pacientes/100 admisiones en UCI. No se observaron variaciones significativas en la incidencia de *Staphylococcus aureus* ni de cepas resistentes a oxacilina (SAOR) durante los diferentes periodos de estudio. (Figura 26)

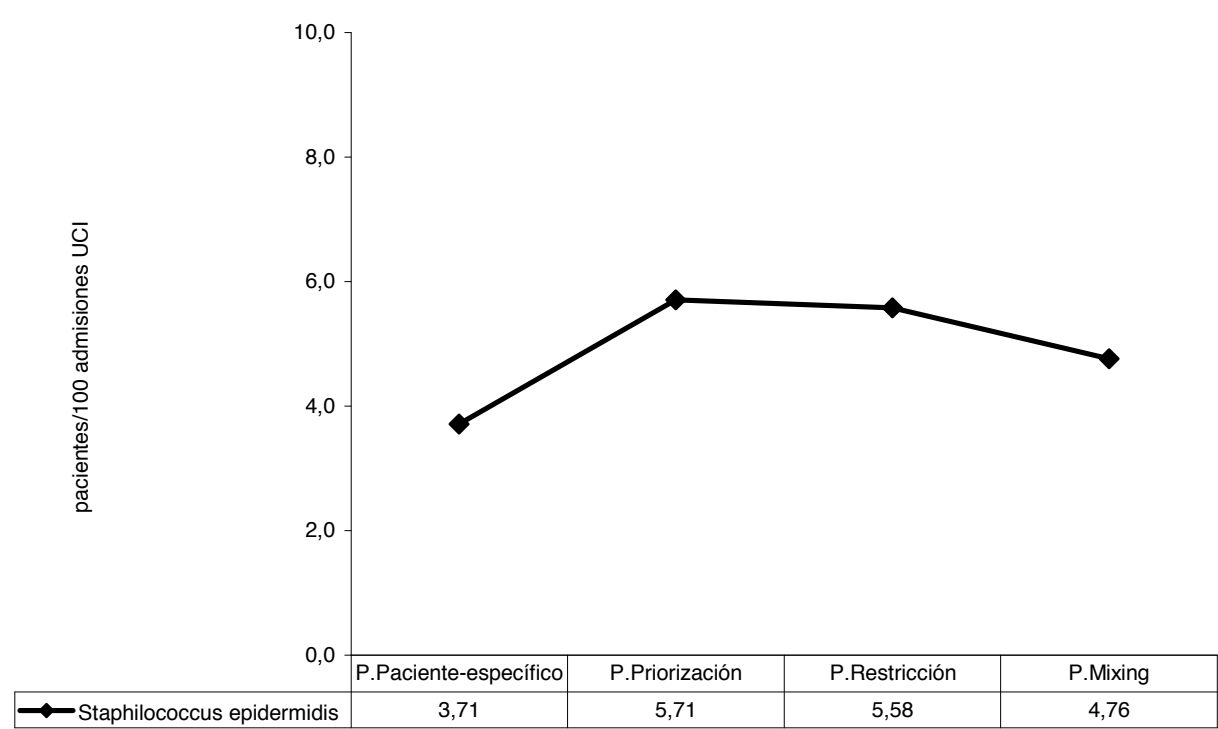
Figura 26. Incidencia de pacientes con aislamientos de *Staphylococcus aureus* en muestras clínicas



SAOS: *Staph. aureus* sensible a oxacilina; SAOR: *Staph. aureus* resistente a oxacilina

El *Staphylococcus epidermidis* fue el segundo estafilococo mas frecuentemente aislado (n=124; 22,1%) siendo el microorganismo Gram positivo resistente mas frecuente con una incidencia global de 4,83 aislamientos por cada 100 admisiones en UCI. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de infección/colonización durante los diferentes periodos de estudio. (Figura 27)

Figura 27. Incidencia de pacientes con aislamientos de *Staphylococcus epidermidis* en muestras clínicas



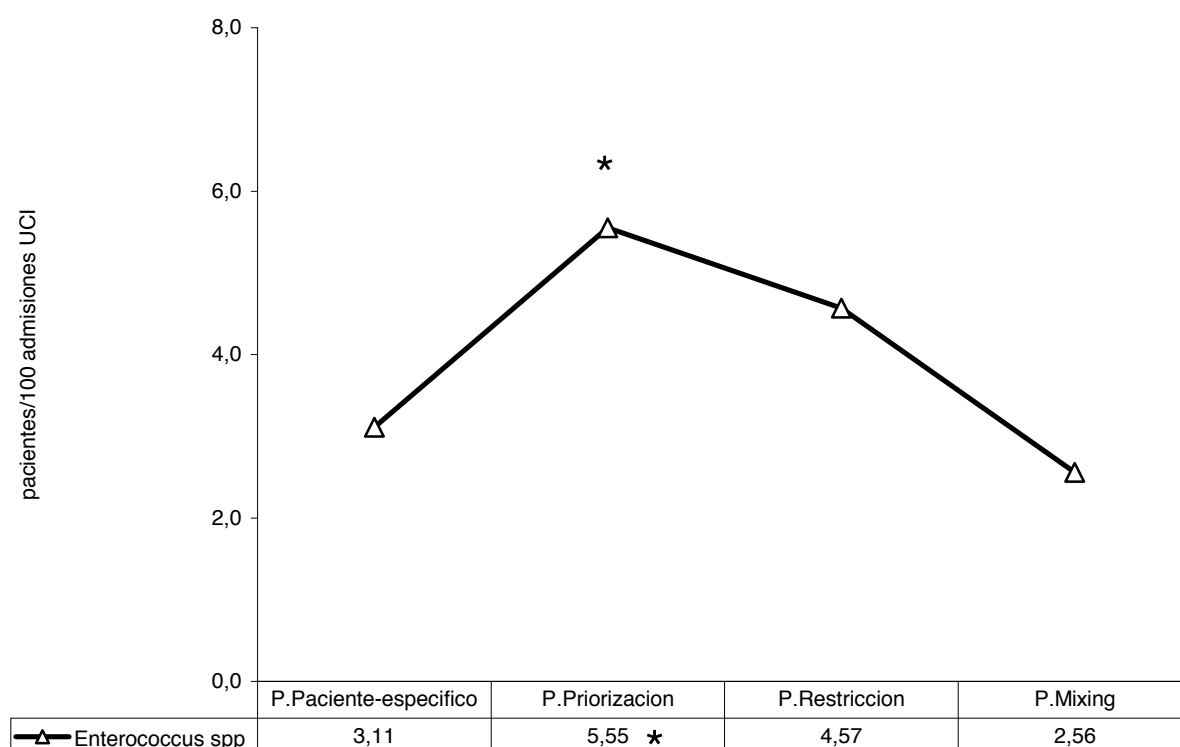
b.Colonización por *Enterococcus spp*

Durante el período de estudio se aislaron un total de 133 muestras clínicas con *Enterococcus spp* en 100 pacientes, lo que supuso un 17,8% del total de pacientes con Gram positivos y una incidencia global de 3,89 pacientes por cada 100 admisiones en UCI.

Durante el período de Priorización hubo un aumento significativo en la incidencia de *Enterococcus spp* (RR 1,7; IC95%: 1,1 a 2,9) retornando a índices similares a los del período Paciente-específico durante los períodos de Restricción y Mixing.

El porcentaje de cepas de *Enterococcus spp* resistente a Vancomicina no alcanzo el 5% en ninguno de los diferentes períodos de estudio. (Figura 28)

Figura 28. Incidencia de pacientes con aislamientos de *Enterococcus spp* en muestras clínicas



* $p < 0,05$ con respecto al período Paciente-específico

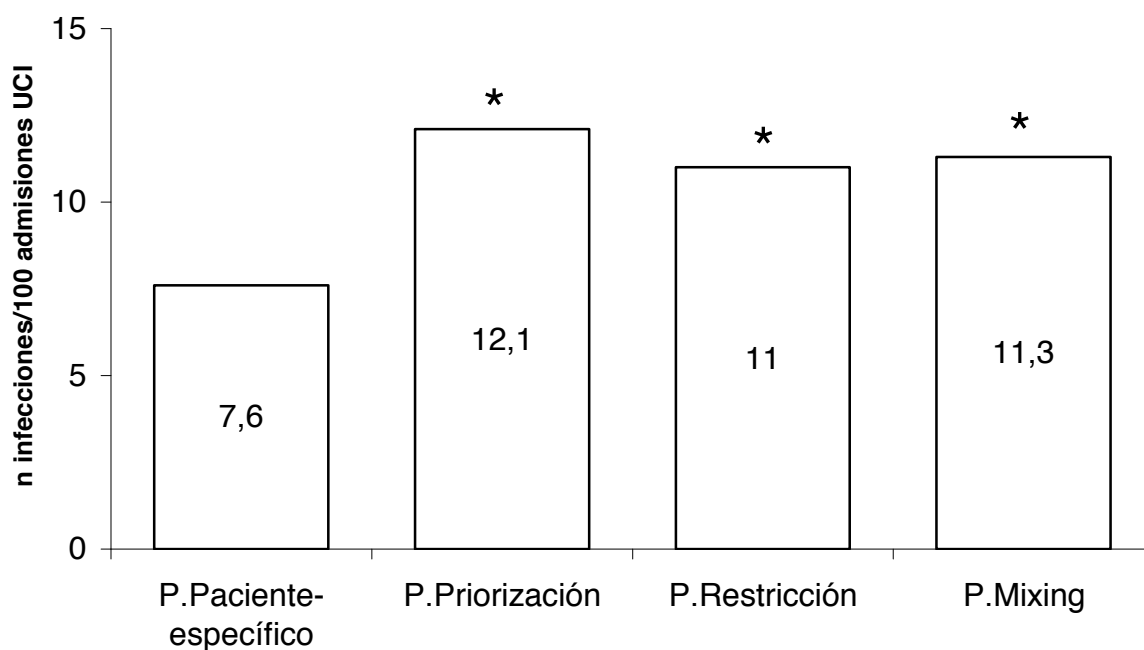
4.4. IMPACTO SOBRE LA INFECCION NOSOCOMIAL

4.4.1 INCIDENCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL

Durante el estudio se registraron un total de 270 episodios de infección nosocomial en 206 pacientes con una incidencia global de 10,3 episodios por cada 100 admisiones en UCI. El 24,2% de los pacientes con infección nosocomial (n=50) sufrieron más de un episodio durante su estancia en UCI y 9 de ellos (4,3%) sufrieron más de dos episodios.

La incidencia de infección nosocomial fue significativamente superior durante los períodos de Priorización (RR 1,59; IC95%: 1,15 a 2,20), Restricción (RR 1,44; IC95%: 1,03 a 2,03) y Mixing (RR 1,48; IC95%: 1,07 a 2,05) que durante el período Paciente específico. (Figura 29)

Figura 29. Incidencia de Infección Nosocomial



* $p < 0,05$ con respecto al período Paciente-específico.

La tabla 14 expresa las incidencias y densidad de incidencias de los diferentes tipos de infección nosocomial en cada periodo.

Tabla 14. Incidencia y densidad de incidencia de los episodios de infección nosocomial en cada periodo de estudio

	P. Paciente-Específico	P. Priorización	P. Restricción	P. Mixing	TOTAL
Nº NAVM	32	30	30	43	135
NAVM/1000 d de VM	16,6	11,9	10,5	13,6	12,8
NAVM/100 ADM UCI	4,1	4,9	5,4	6,4	5,2
Nº BNP	18	35	26	24	103
BNP/1000 d de CVC	7,7	15,1*	9,1	8,1	9,9
BNP/100 ADM UCI	2,3	5,7*	4,7*	3,6	3,9
Nº BNS	9	9	5	9	32
BNS/100 ADM UCI	1,2	1,5	0,9	1,3	1,2

NAVM: Neumonía asociada a Ventilación Mecánica; BNP: Bacteriemia Nosocomial Primaria; BNS: Bacteriemia Nosocomial Secundaria; VM: Ventilación mecánica; CVC: Catéter venoso central; ADM UCI: Admisiones en UCI.

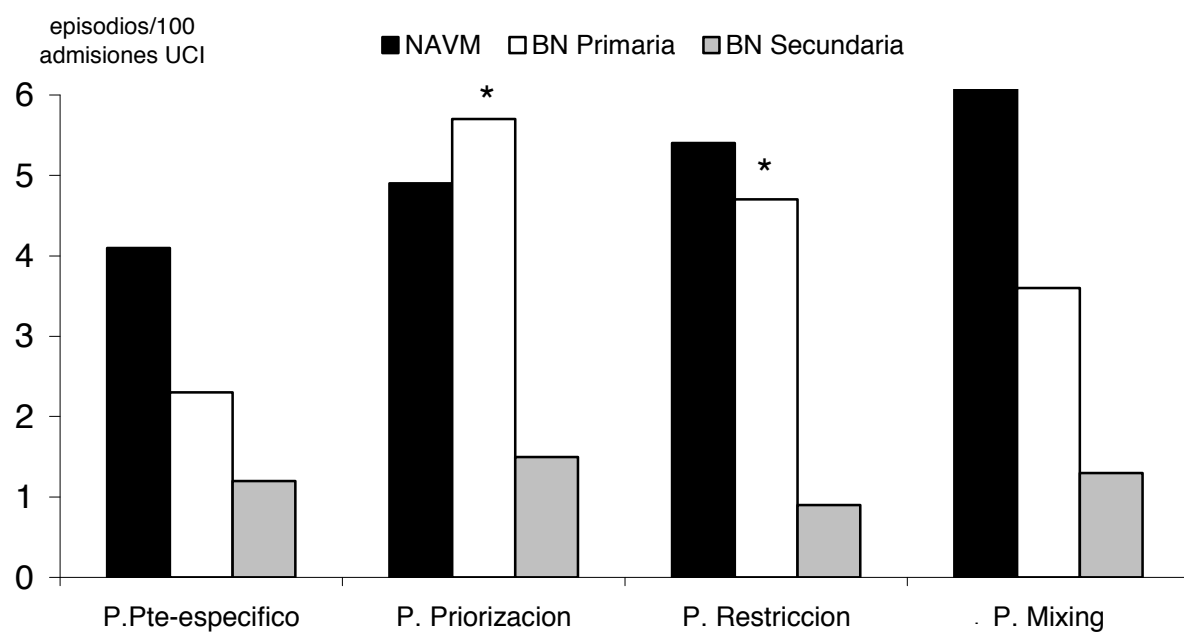
La mitad (50%) de los episodios de infección nosocomial fueron debidas a Neumonía asociada a Ventilación mecánica (NAVVM). Durante el estudio se registraron 135 episodios de neumonía asociada a VM en un total de 127 pacientes con una densidad de incidencia global de 12,9 episodios por 1000 días de VM y una incidencia de 5,2 episodios por cada 100 admisiones en UCI. Uno de cada tres pacientes con NAVVM (30,7%, n=39), sufrieron además otros episodios de infección nosocomial, en su mayoría BNP. El 41,4% (n=56) de estas NAVVM fueron precoces (< 5 días de VM) con una incidencia global de 2,1 episodios por cada 100 admisiones en UCI y una densidad de incidencia global de 5,3 episodios por 1000 días de VM. El resto (n=79) fueron consideradas NAVVM tardías (\geq 5 días desde inicio de la VM) con una incidencia de 2,9 episodios por 100 admisiones en UCI y una densidad de incidencia de 5,5 episodios por cada 1000 días de VM. No se observaron variaciones significativas en la incidencia y densidad de incidencia de NAVVM global, precoz o tardía en los diferentes periodos de estudio.

La otra mitad de los episodios infecciosos fueron debidos a Bacteriemia Nosocomial (BN) de las cuales el 38.1% (n= 103) fue Bacteriemia Nosocomial Primaria (BNP) (incidencia global de 4,07 por cada 100 ingresos) y el 11.9% (n=32) fueron Bacteriemias Nosocomiales Secundarias (BNS) (incidencia global de 1,2 episodios por cada 100 admisiones en UCI).

La incidencia de BNP aumentó significativamente durante los periodos de Priorización y Restricción en comparación con el Período Paciente-específico (RR 2,46; IC95%: 1,41 a 4,30 y RR 2,02; IC95% 1,12 a 3,65 respectivamente). La aplicación de un protocolo de manejo de catéteres venosos centrales durante el periodo de Restricción logro controlar la incidencia de BNP durante el periodo de Mixing.

El foco mas frecuente de BNS fue el abdominal con 11 episodios (34,3%) seguido en frecuencia del urinario (n=9; 28,1%); herida quirúrgica (n=8, 25,0%) y otros (prótesis vascular n=3; infección de origen facial n=1) n=4; 12,5%. No se observaron diferencias significativas entre los diferentes periodos de estudio en la incidencia de BNS. (Figura 30)

Figura 30. Incidencia de los diferentes tipos de infección nosocomial



NAVM: Neumonía asociada a Ventilación mecánica; BN: Bacteriemia nosocomial

* $p < 0,05$ con respecto al periodo Paciente-específico

4.4.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCION NOSOCOMIAL

La edad media ($59,1 \pm 17,3$ años) y el género (71,3% varones) de los pacientes que sufrieron infección nosocomial fue similar a la de la población sin infección nosocomial. El APACHE II medio global al ingreso de los pacientes que sufrieron infección nosocomial fue de $16,2 \pm 5,7$ significativamente superior a la de los admitidos que no sufrieron infección nosocomial ($13,0 \pm 2,4$) $p < 0,05$. Durante la totalidad del período de estudio, la mayoría de los pacientes que sufrieron una infección nosocomial fueron de origen médico (47,3%) seguido de los pacientes traumáticos (35%) y post-quirúrgicos (17%). Los pacientes que desarrollaron infección nosocomial lo hicieron a las dos semanas de su ingreso en UCI ($14,8 \pm 10,7$ días) (rango 2 a 104 días). Las variables epidemiológicas de los pacientes con infección nosocomial no variaron significativamente durante los diferentes períodos del estudio. (Tabla 15)

Tabla 15. Características epidemiológicas de los pacientes con infección nosocomial

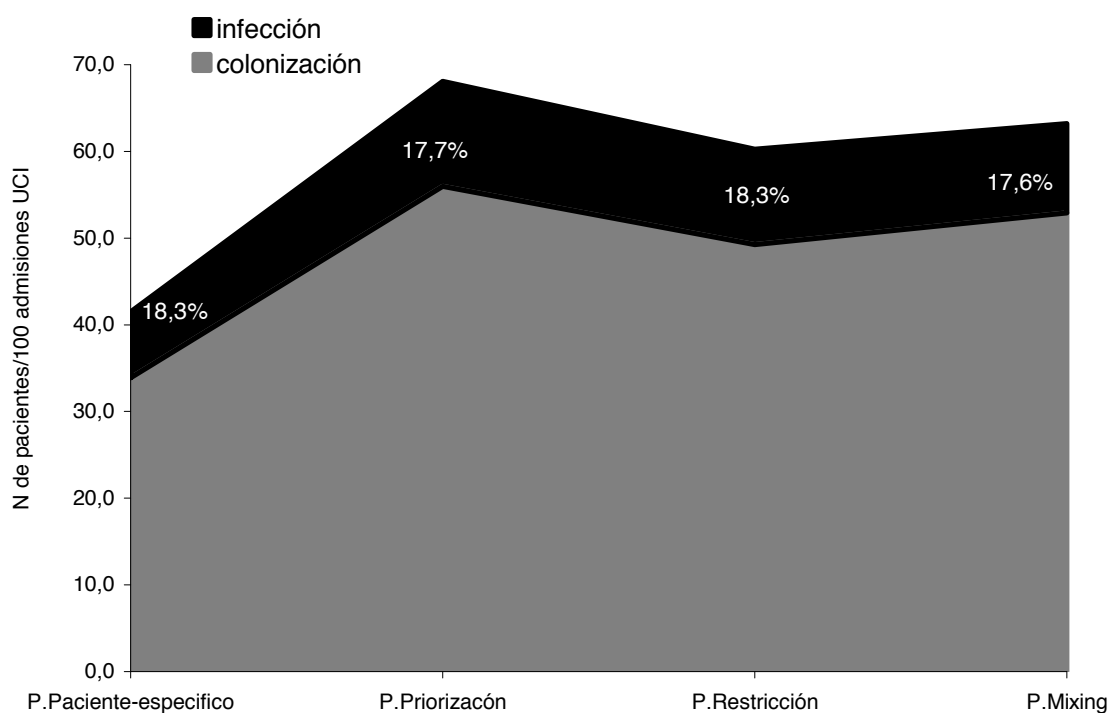
	P. Paciente- Específico	P. Priorización	P. Restricción	P. Mixing	TOTAL
Nº infección nosocomial	59	74	61	76	270
Edad (media \pm ds)	$60,1 \pm 15,6$	$60,3 \pm 13,4$	$58,6 \pm 20,1$	$57,5 \pm 20,2$	$59,1 \pm 17,3$
Genero (%varones)	71,2	67,5	75,4	71,3	71,3
APACHE II (media \pm ds)	$16,1 \pm 5,6$	$14,7 \pm 5,4$	$15,9 \pm 5,5$	$18,2 \pm 6,5$	$16,2 \pm 5,7$
Origen Médico n (%)	31 (52,5%)	37 (50,0%)	27 (44,2%)	32 (42,1%)	127 (47,3%)
Origen Quirúrgico n (%)	16 (27,1%)	11 (14,8%)	9 (14,7%)	12 (15,8%)	48 (17,4%)
Origen Traumático n (%)	12 (20,3%)	26 (35,1%)	25 (40,9%)	32 (42,1%)	95 (35,3%)
Días hasta dx (media \pm ds)	$11,2 \pm 10,2$	$16,2 \pm 14,5$	$14,7 \pm 12,2$	$16,1 \pm 14,9$	$14,8 \pm 10,7$

ds: desviación estándar; dx: diagnóstico clínico

4.4.3 ETIOLOGIA DE LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL

El 18,2% de los pacientes con muestras clínicas positivas fueron consideradas infecciones nosocomiales sin existir variaciones significativas en estos porcentajes entre períodos (Figura 31). Estas proporciones fueron similares para las infecciones por Gram negativos (20,7%) y Gram positivos (22,9%) sin existir variaciones entre períodos.

Figura 31. Incidencia de colonización e infección con el porcentaje de muestras clínicas consideradas infección.



De los 270 episodios de infección nosocomial se aislaron un total de 307 microorganismos. La mayoría de las infecciones nosocomiales fueron monomicrobianas. En el 16,5% (n = 45) de las infecciones identificadas se aisló mas de un patógeno y en 11 episodios (4,2%) no se pudo identificar el microorganismo responsable. Estas proporciones resultaron similares en todos los períodos de estudio. (Tabla 16)

El 56,7 % (n=174) de los patógenos aislados fueron Gram negativos y el 42,3% (n=130) fueron causadas por Gram positivos. El porcentaje de infecciones nosocomiales causadas por hongos fue de 1,0%. (Figura 32).

Figura 32. Distribución (%) de los microorganismos aislados en infección nosocomial

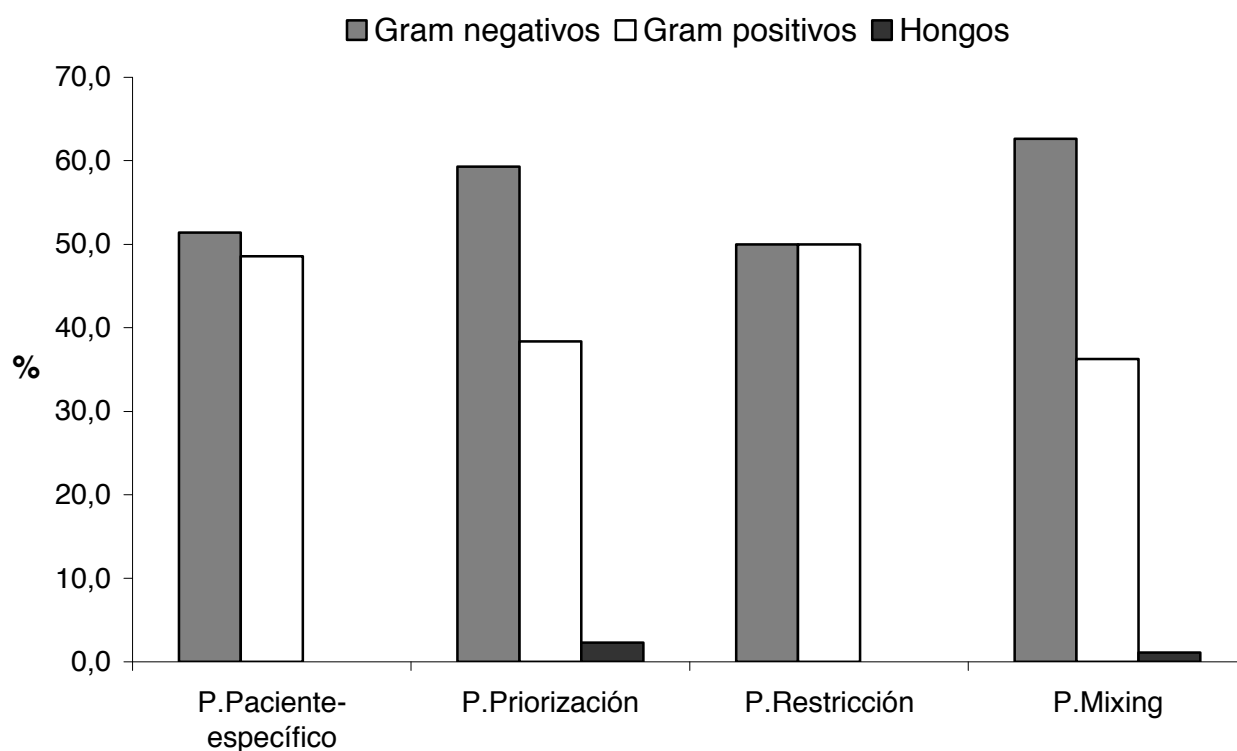


Tabla 16. Etiología microbiológica de la infección nosocomial durante el estudio

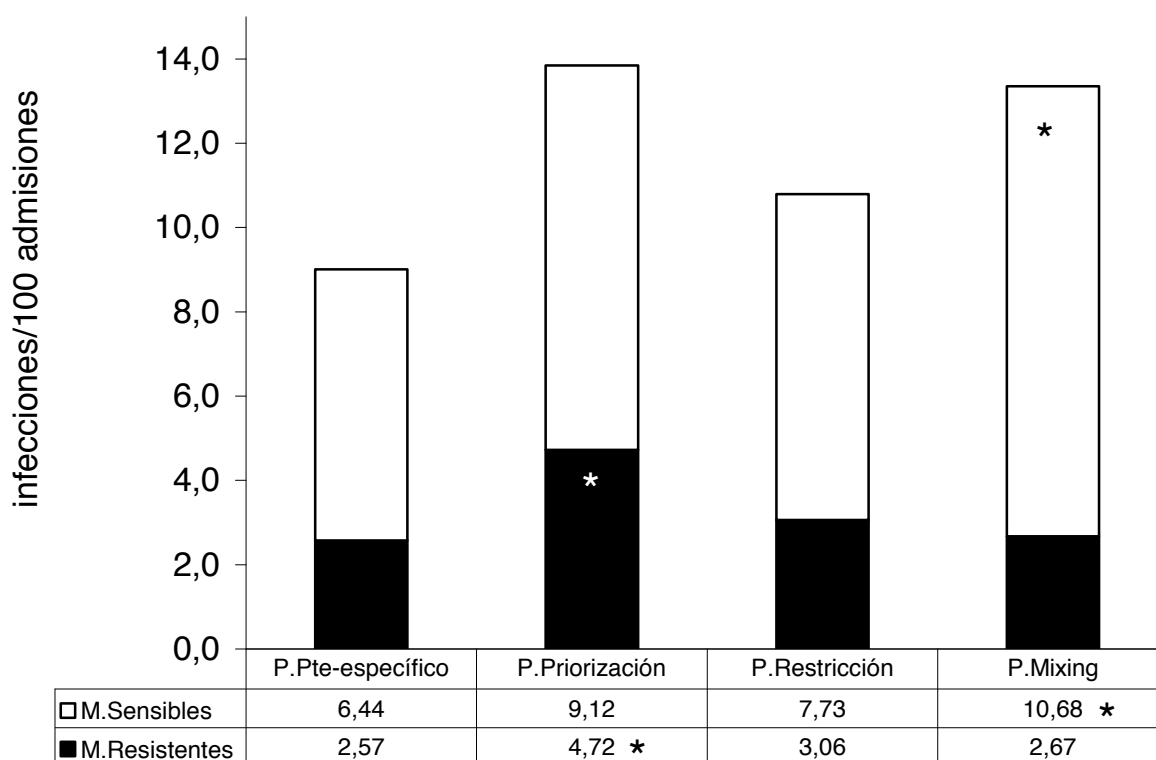
		Período P-específico	Período Priorización	Período Restricción	Período Mixing
Total episodios IN		59	74	61	76
Polimicrobiano n (%)		11 (18,6)	12 (16,2)	5 (8,3)	17 (22,4)
Etiología desconocida n (%)		1 (1,7)	2 (2,7)	6 (9,8)	2(2,6)
TOTAL AISLAMIENTOS		70	86	60	91
Gram negativos N (%)	Total	36 (51,4)	51(59,3)	30(50,0)	57(62,6)
	Resistentes	9 (12,8)	19 (22,1)	7 (11,6)	9 (11,8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	total	3 (4,2)	9 (10,4)	2 (3,3)	2 (2,2)
	ABRC	1 (1,4)	9 (10,4)	2 (3,3)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	total	12 (17,1)	11(12,7)	5(8,3)	18 (19,7)
	resistentes	5 (7,1)	1 (1,1)	1 (1,6)	6 (6,6)
<i>Stenotrophomonas spp+</i> <i>Burkholderia spp</i>	Total	0	1 (1,1)	1 (1,6)	0
	resistentes	-	0	1 (1,6)	-
<i>Enterobacter spp</i>	total	3 (4,2)	4(4,6)	4 (6,6)	9 (9,9)
	resistentes	1 (1,4)	1 (1,1)	2 (3,3)	3 (3,3)
<i>Klebsiella spp+Serratia spp</i>	total	5 (7,1)	12 (13,9)	7 (11,6)	6 (6,6)
	resistentes	0	4 (4,6)	1 (1,6)	0
<i>Proteus spp</i>	total	2 (2,8)	1 (1,1)	2 (3,3)	4 (4,4)
	resistentes	0	1 (1,1)	0	0
<i>Escherichia coli</i>	total	2 (2,8)	4 (4,6)	1 (1,6)	3 (3,3)
	resistentes	2 (2,8)	3 (3,4)	0	0
<i>Moraxella morgagni</i>		1 (1,4)	0	0	1 (1,1)
<i>Citrobacter spp</i>		0	0	1 (1,6)	1 (1,1)
<i>Haemophilus influenzae</i>		7 (10,0)	7 (8,13)	7 (11,6)	13 (14,2)
<i>Bacteroides fragilis</i>		1 (1,4)	2 (2,3)	0	0
Gram positivos N (%)	Total	34 (48,6)	33 (38,4)	30 (50,0)	33(36,3)
	Resistentes	11 (15,7)	10 (11,6)	10(16,6)	9 (9,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	total	17 (24,3)	19 (21,5)	17 (27,2)	22 (24,2)
	SAOR	6 (8,5)	3 (3,4)	4 (6,4)	5 (5,5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		5 (7,1)	7(8,0)	6 (10,0)	4 (4,4)
<i>Streptococcus spp</i>		1 (1,4)	0	3 (5,0)	3 (3,3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		6 (8,5)	3 (3,4)	1 (1,6)	3 (3,3)
<i>Enterococcus spp</i>		4 (5,7)	4 (4,6)	3 (5,0)	1 (1,1)
<i>Corynebacterium spp</i>		1 (1,4)	0	0	0
Hongos		0	2 (2,3)	0	1 (1,1)

ABRC: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes; SAOR: *Staphylococcus aureus*

resistente a oxacilina

El 27,3% de las infecciones nosocomiales fueron causadas por microorganismos resistentes con una incidencia global del 3,2 aislamientos por cada 100 admisiones en UCI. Durante el período de Priorización hubo un aumento significativo en la incidencia de infecciones nosocomiales causados por microorganismos resistentes con respecto al período Paciente-específico (RR 1,83; IC 95%: 1,05 a 3,21). Durante el período de Mixing se observó un aumento significativo de la incidencia de infección nosocomial causada por patógenos sensibles (RR 2,05; IC95%: 1,29 a 3,25). (Figura 33)

Figura 33. Incidencia de infección nosocomial por cepas sensibles y resistentes



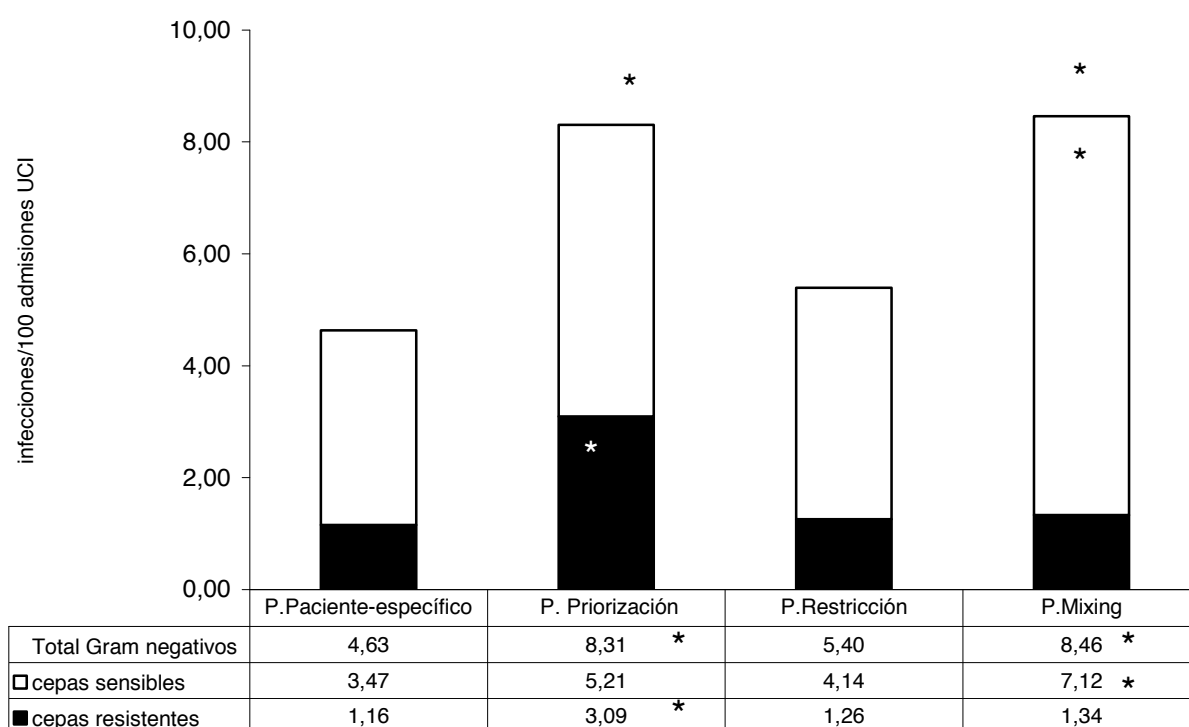
* $p < 0.05$ con respecto al período Paciente-específico.

4.4.3.A Infecciones por microorganismos Gram negativos

Durante todo el período de estudio, en más de la mitad de todos los episodios de infección nosocomial, se aislaron microorganismos Gram negativos (n= 174; 56,7%) con una incidencia de 6,7 por cada 100 admisiones en UCI.

La incidencia global de infección nosocomial causado por cepas de Gram negativos resistentes fue del 1,68 por cada 100 admisiones en UCI con un total de 44 aislamientos lo que supuso un 25,2% del total de los aislamientos de Gram negativos. Durante los períodos de Priorización y Mixing se observó un aumento significativo de infecciones nosocomiales por Gram negativos en comparación con el período Paciente-específico (RR 1,79; IC95%: 1,19 a 2,71 y RR 1,83; IC95%: 1,22 a 2,73). Este aumento se hizo a expensas de cepas resistentes durante el período de Priorización (RR 2,67; IC95%: 1,22 a 5,86) y de cepas sensibles durante el período de Mixing (RR 2,05; IC95%: 1,29 a 3,05). (Figura 34)

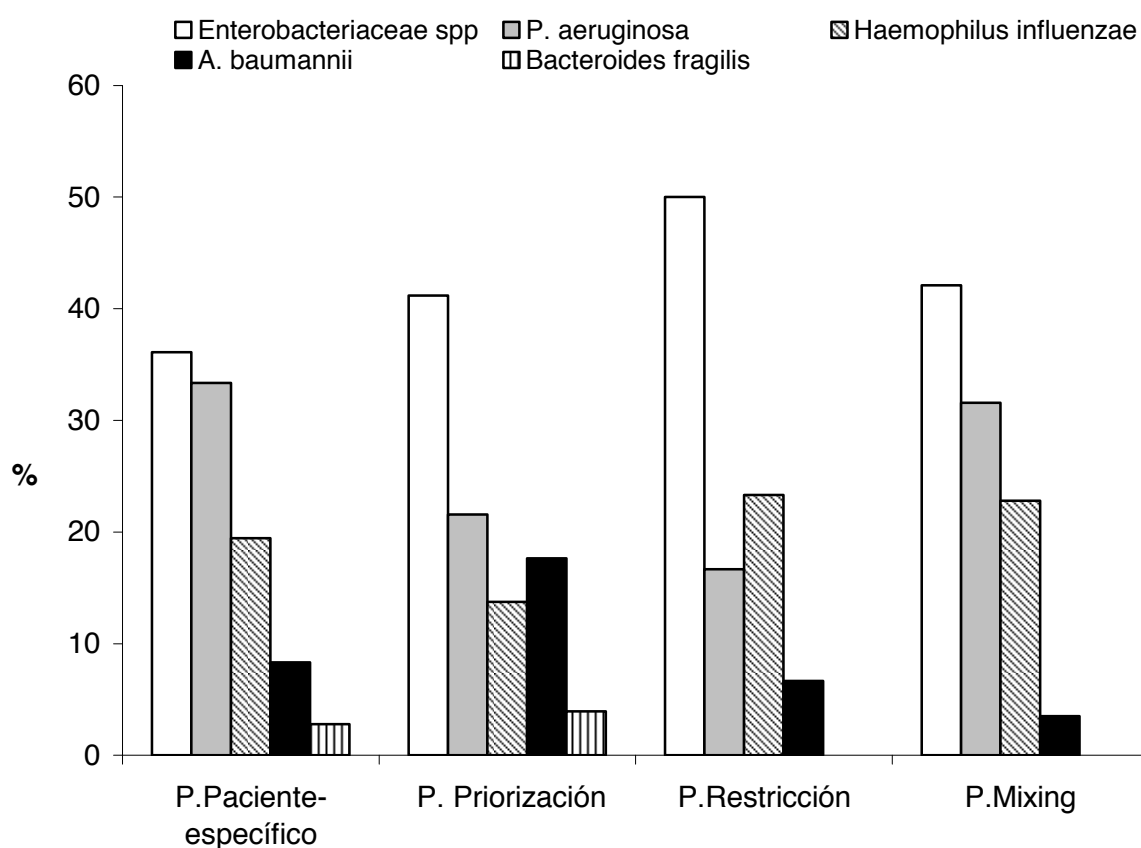
Figura 34. Incidencia infección nosocomial por Gram negativos



* p<0,05 con respecto al P. Paciente-específico

Las *Enterobacteriaceae spp* fueron los Gram negativos mas frecuentemente aislados (n=73; 41,9% de todos los Gram negativos) seguido de las *Pseudomonas aeruginosa* (n=46; 26,4%), *Haemophilus influenzae* (n=34; 19,5%) y *Acinetobacter baumannii* (n=16; 9,2%) . Estas proporciones se mantuvieron estables durante los diferentes períodos de estudio, salvo en el período de Priorización, donde el numero de infecciones por *A.baumannii* superaron a las producidas por *H .influenzae* y durante el período de Restricción donde el *H.influenzae* supero a la *P.aeruginosa*. (Figura 35)

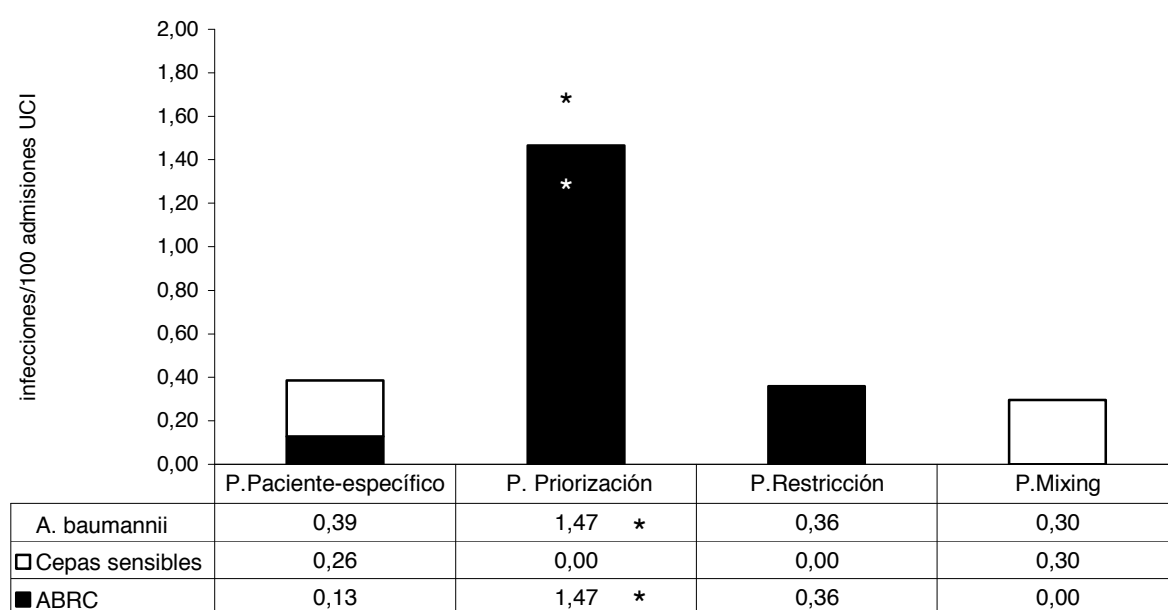
Figura 35. Distribución (%) de los microorganismos Gram negativos aislados en las infecciones nosocomiales.



a. Infección por *Acinetobacter baumannii*.

La incidencia global de infección nosocomial por *A.baumannii* fue de 0,6 por cada 100 admisiones en UCI con un total de 16 aislamientos, lo que supuso un 14,5% del total de pacientes con muestras clínicas positivas para *A.baumannii*. Durante el período de Priorización se observó un aumento significativo de infecciones causadas por *A. baumannii* con respecto al período Paciente-específico (RR 3,80; IC95% 1,03 a 14,0). El porcentaje global de cepas resistentes de *A.baumannii* durante todo el estudio fue del 75%. Durante el período de Priorización se objetivó un incremento de mas de 10 veces de cepas resistentes (ABRC) (RR 11,4; IC95%; 1,4 a 89,7) que constituyeron el total de las cepas de *A.baumannii* aisladas durante ese período. El número de cepas resistentes de *A. baumannii* aisladas de infecciones nosocomiales se controló durante el período de Restricción hasta desaparecer durante el período Mixing. (Figura 36)

Figura 36. Incidencia de infección nosocomial por *Acinetobacter baumannii*.



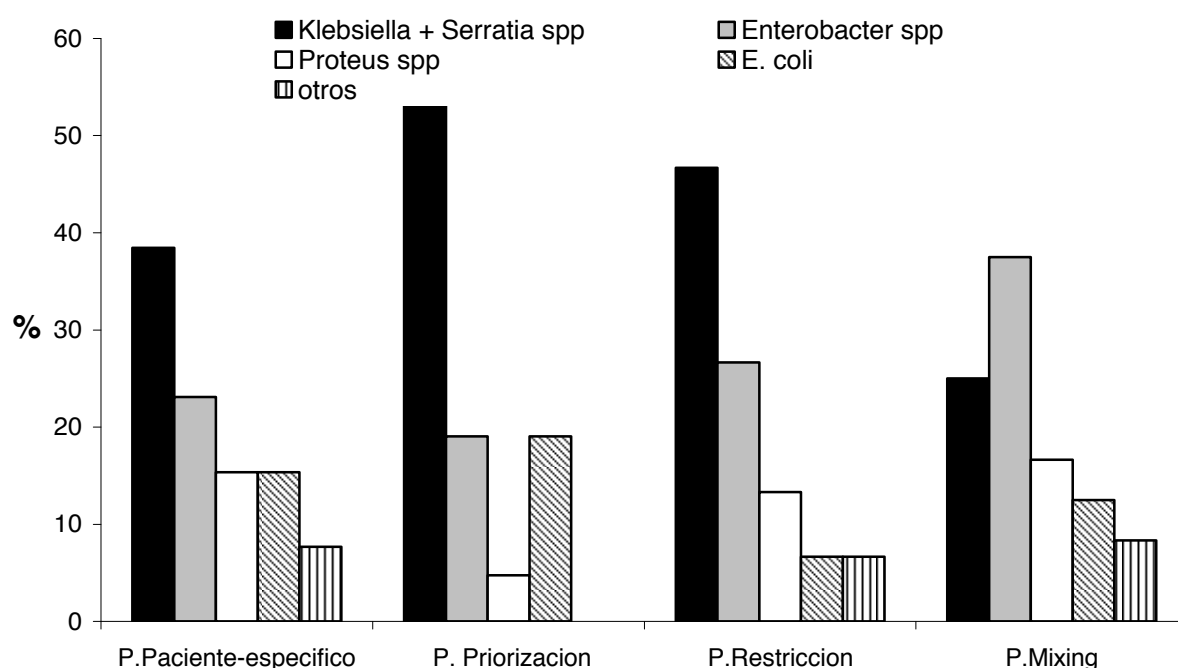
* $p < 0,05$ con respecto al P. Paciente-específico; ABRC: *A. baumannii* resistente a carbapenemes.

b.Infección por Enterobacteriaceae spp

Las enterobacterias fueron los microorganismos Gram negativos mas frecuentemente aislados en las infecciones nosocomiales durante todo el período de estudio con una incidencia global de 6,64/100 admisiones en UCI. En total 73 aislamientos de enterobacterias se consideraron responsables de infección nosocomial, lo que supuso el 18,5% de los pacientes con muestras clínicas positivas para estas bacterias.

Entre *Klebsiella spp* y *Serratia spp* constituyeron el 41% de todas las enterobacterias, seguidas por *Enterobacter spp* (27%), *E. coli* (13%) y *Proteus spp* (12,3%). El resto (*Moraxella spp* y *Citrobacter spp*) constituyeron el 5% del total de enterobacterias. Estas proporciones se mantuvieron estables durante los diferentes períodos de estudio salvo en el período de Priorización donde la proporción de *E.coli* supero a la de *Proteus spp* y durante el período de Mixing donde el aislamiento de *Enterobacter spp* fue superior al de *Klebsiella spp* y *Serratia spp* juntas. (Figura 37)

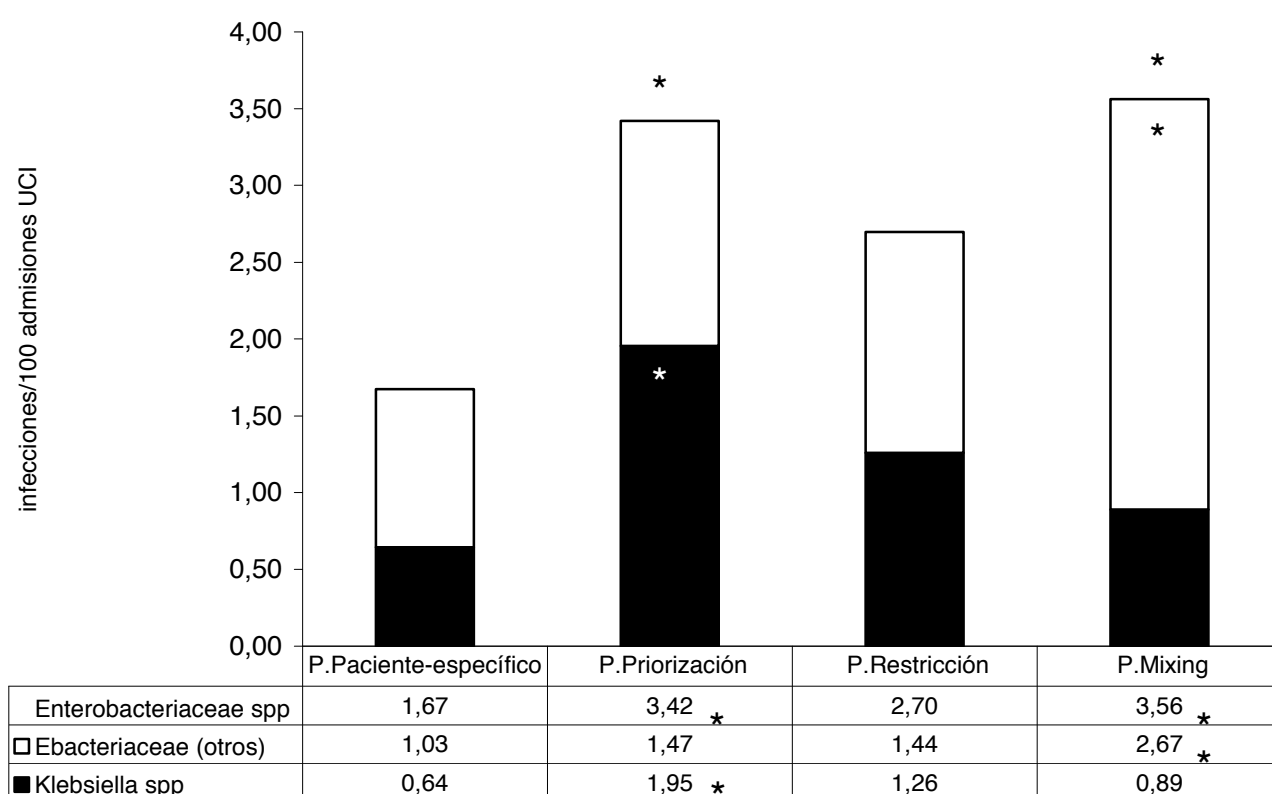
Figura 37. Distribución (%) de las enterobacterias aisladas en infecciones nosocomiales



La incidencia de infecciones nosocomiales por enterobacterias se duplicó durante el período de Priorización (RR 2,04; IC95%: 1,03 a 4,05) y Mixing (RR 2, 12; IC95%: 1,09 a 4,12).

El aumento de incidencia de enterobacterias durante el período de Priorización se hizo a expensas de los aislamientos de *Klebsiella spp* y *Serratia spp* que se triplicaron durante este período (RR 3,04; IC95%: 1,08 a 8,57). Igualmente, el aumento significativo en el aislamiento de otras especies (*Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *E.coli*, *Moraxella spp* y *Citrobacter spp*) fue el responsable del incremento en la incidencia de enterobacterias durante el período de Mixing (RR 2,59; IR95%: 1,31 a 9,03 con respecto al período paciente- específico). (Figura 38)

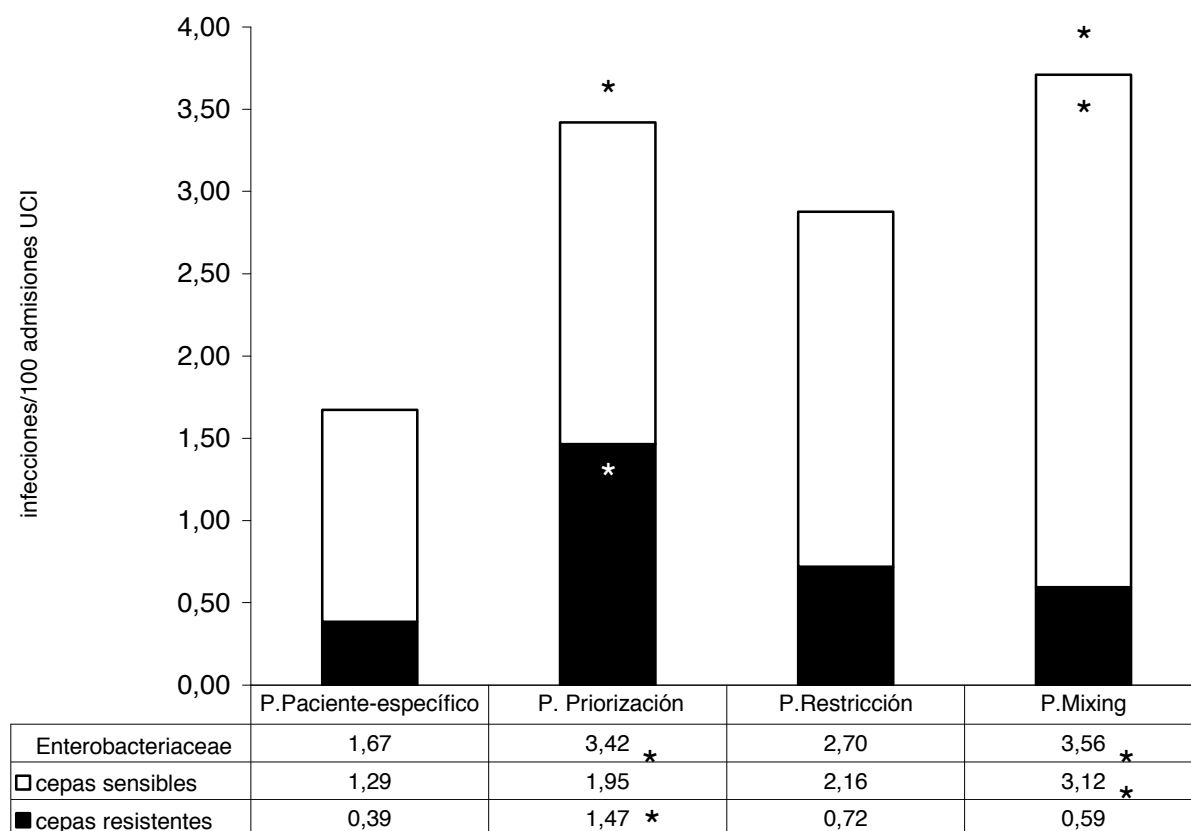
Figura 38. Incidencia de infección nosocomial por enterobacterias.



Ebacteriaceae: Otras enterobacterias * $p < 0,05$ con respecto al Periodo Paciente-específico.

Durante todo el período de estudio se aislaron un total de 20 cepas de enterobacterias resistentes lo que supuso el 27,3% de todas las enterobacterias, con una incidencia global de 0,76 por cada 100 admisiones en UCI. Durante el período de Priorización se triplicó en número de cepas resistentes de enterobacterias con respecto al período Paciente-específico. (RR 3, 80; IC95%: 1,03 a 14,0). (Figura 39)

Figura 39. Incidencia de infección nosocomial por cepas resistentes de enterobacterias.

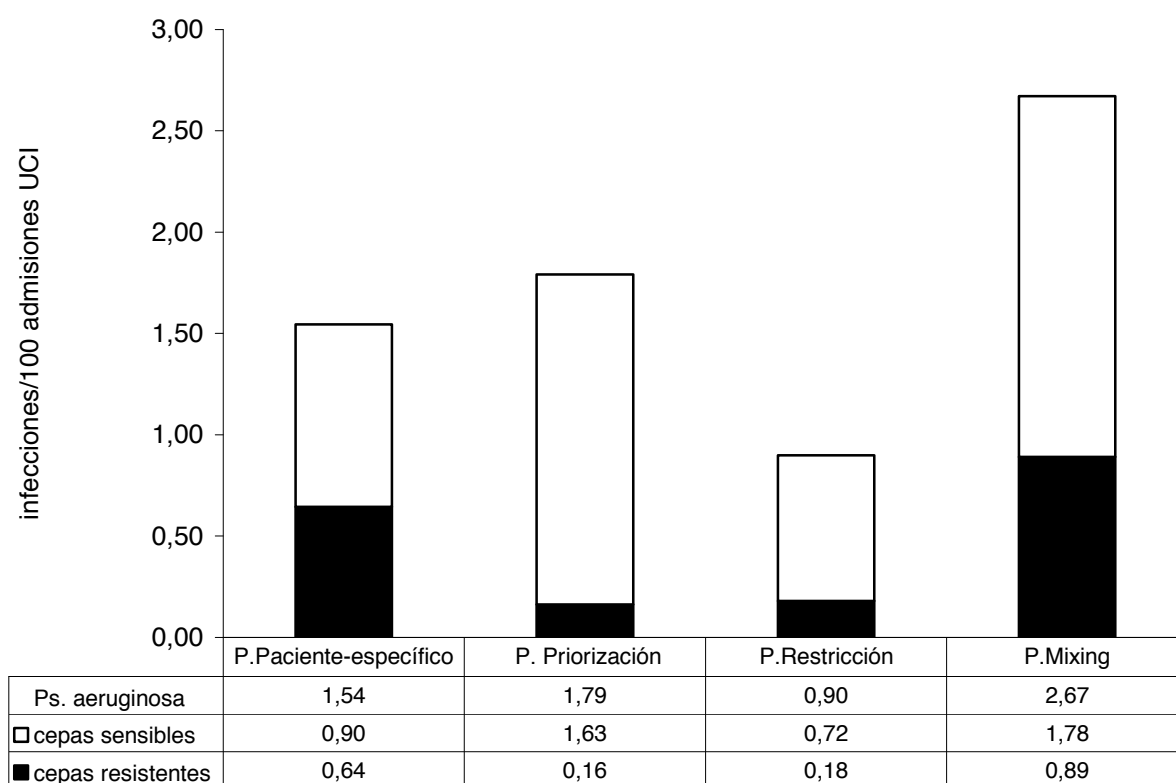


* $p < 0,05$ con respecto al P. Paciente-específico.

c. Infección por *Pseudomonas aeruginosa*

El 21,8% de los pacientes con muestras clínicas positivas para *Ps. aeruginosa* fueron catalogados como portadores de infección nosocomial (n=46) con una incidencia global de 1,72 /100 admisiones en UCI. La incidencia de aislamientos de *Ps. aeruginosa* en infecciones nosocomiales no sufrió variaciones significativas durante los diferentes períodos de estudio, aunque aumento durante el último período de estudio (Mixing). Globalmente, el 28,2% de las cepas de *Ps. aeruginosa* aisladas en infecciones nosocomiales fueron resistentes. Durante los períodos de Priorización y Restricción se observó un descenso no significativo en la incidencia de cepas resistentes de *Ps.aeruginosa*. (Figura 40)

Figura 40. Incidencia de infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa*.

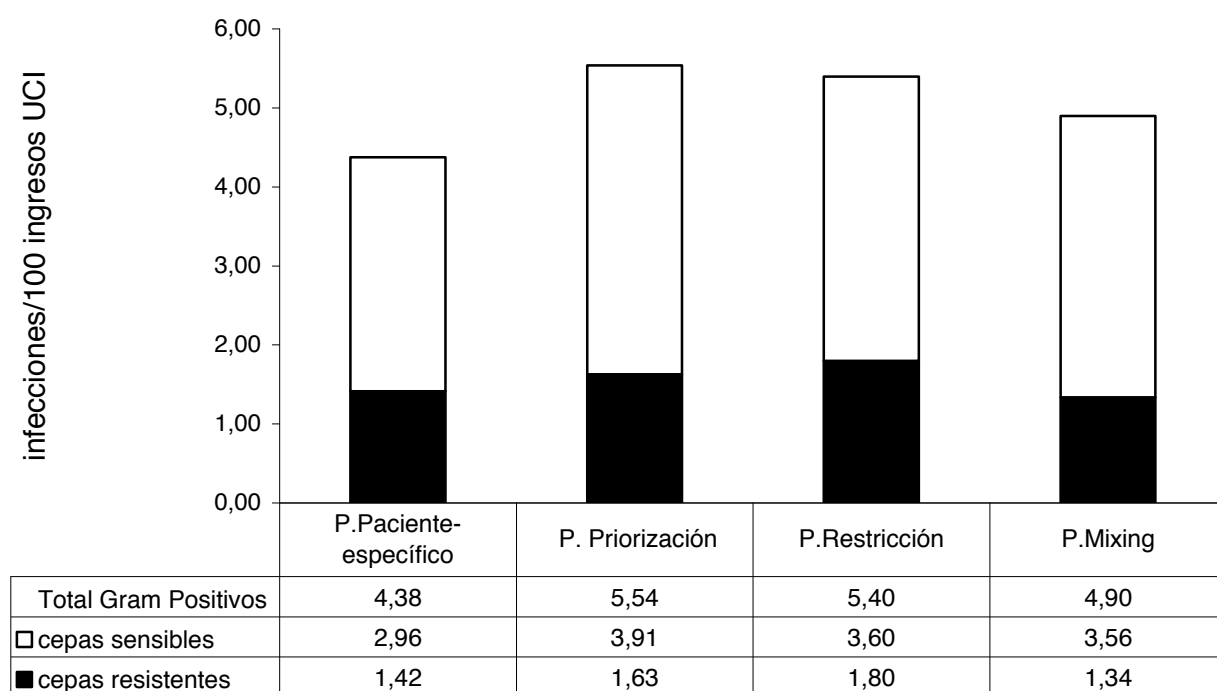


4.4.3.B. Infecciones por microorganismos Gram positivos

Durante todo el período de estudio se aislaron un total de 131 microorganismos Gram positivos en todos los episodios infecciosos nosocomiales (42,7% de todas las infecciones nosocomiales) con una incidencia de 5,0 por cada 100 admisiones en UCI. No se observaron variaciones significativas en la incidencia de infección nosocomial por microorganismos Gram positivos en ninguno de los períodos de estudio con respecto al período Paciente-específico.

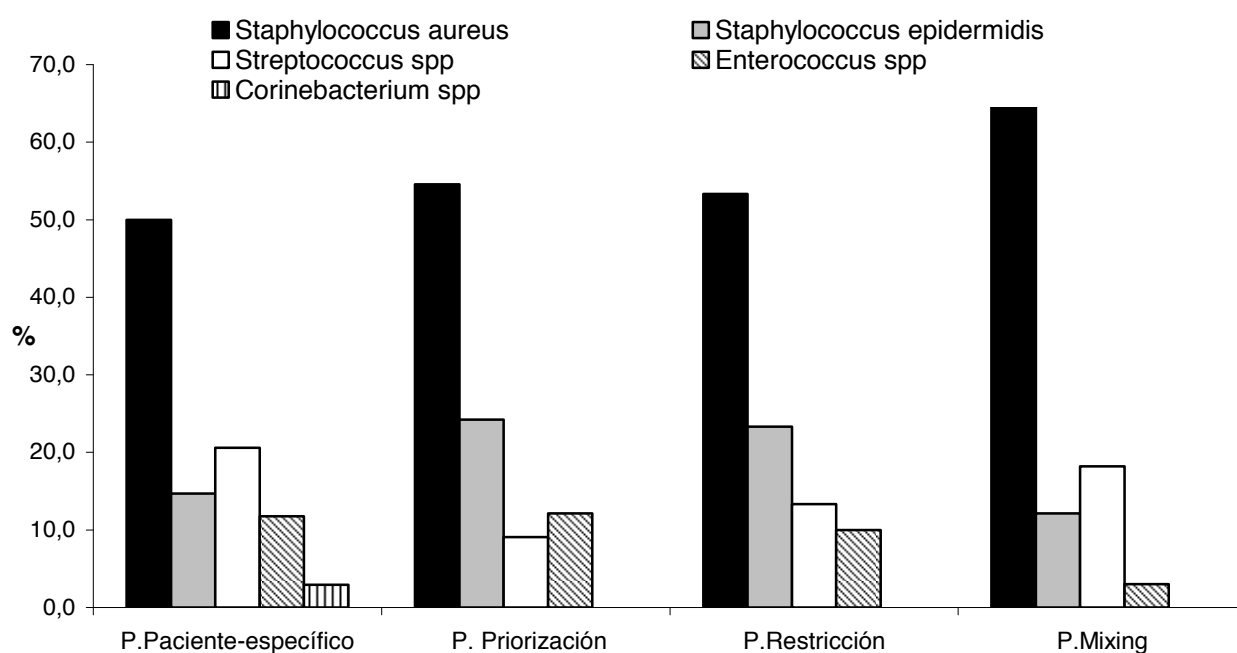
La incidencia global de infecciones nosocomiales por cepas resistentes de Gram positivos fue de 1,53 por cada 100 admisiones en UCI con un total de 40 aislamientos que constituyeron el 30,8 % de todos los aislamientos por Gram positivos en infecciones nosocomiales. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes períodos de estudio. (Figura 41)

Figura 41. Incidencia de infección nosocomial por microorganismos Gram positivos.



El *Staphylococcus aureus* fué el microorganismo Gram positivo más frecuente con 75 aislamientos (57,6%) seguido en frecuencia por *Staphylococcus epidermidis* (n= 22; 16,9%), *Streptococcus spp* (n= 20; 15,4%) y *Enterococcus spp* (n=12; 9,2%). Estas proporciones no sufrieron variaciones significativas durante los diferentes períodos de estudio salvo en los períodos Paciente-específico y Mixing, en los que el aislamiento de *Streptococcus sp.p* fue superior al de *Staphylococcus epidermidis*. (Figura 42)

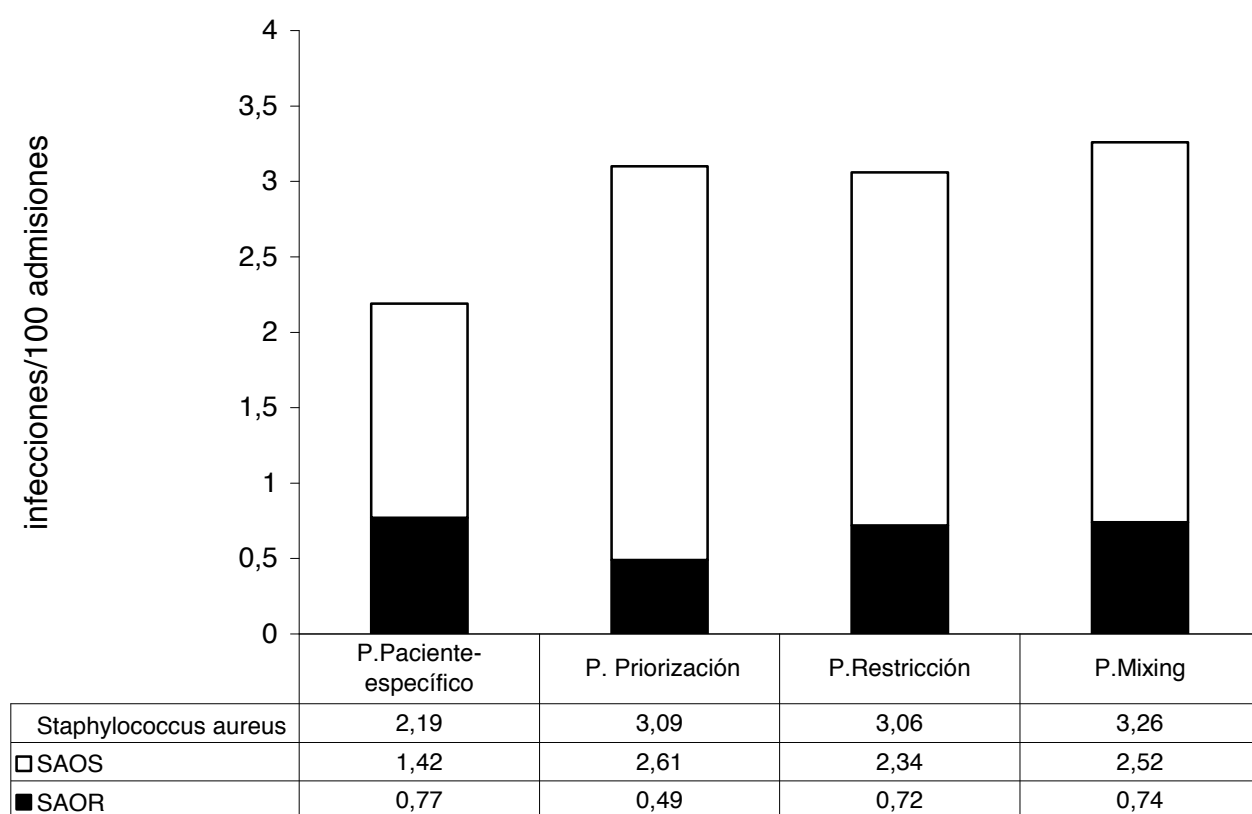
Figura 42. Distribución de los microorganismos Gram positivos aislados en las infecciones nosocomiales durante los diferentes períodos de estudio.



a. Infección por *Staphylococcus spp*

El *Staphylococcus aureus* (n=75) fue el estafilococo mas frecuente constituyendo el 77,3% de todos los estafilococos aislados en infección nosocomial, con una incidencia de global de 2,81 por cada 100 admisiones en UCI. De ellos, casi una cuarta parte (24,0%) fueron cepas resistentes a la oxacilina (SAOR) (n=18) (incidencia global de 0,67 aislamientos por cada 100 admisiones en UCI). Durante los diferentes períodos que comprendió el estudio no existieron diferencias significativas en la incidencia del *Staphylococcus aureus*, tanto de sus cepas sensibles como de las resistentes. (Figura 43)

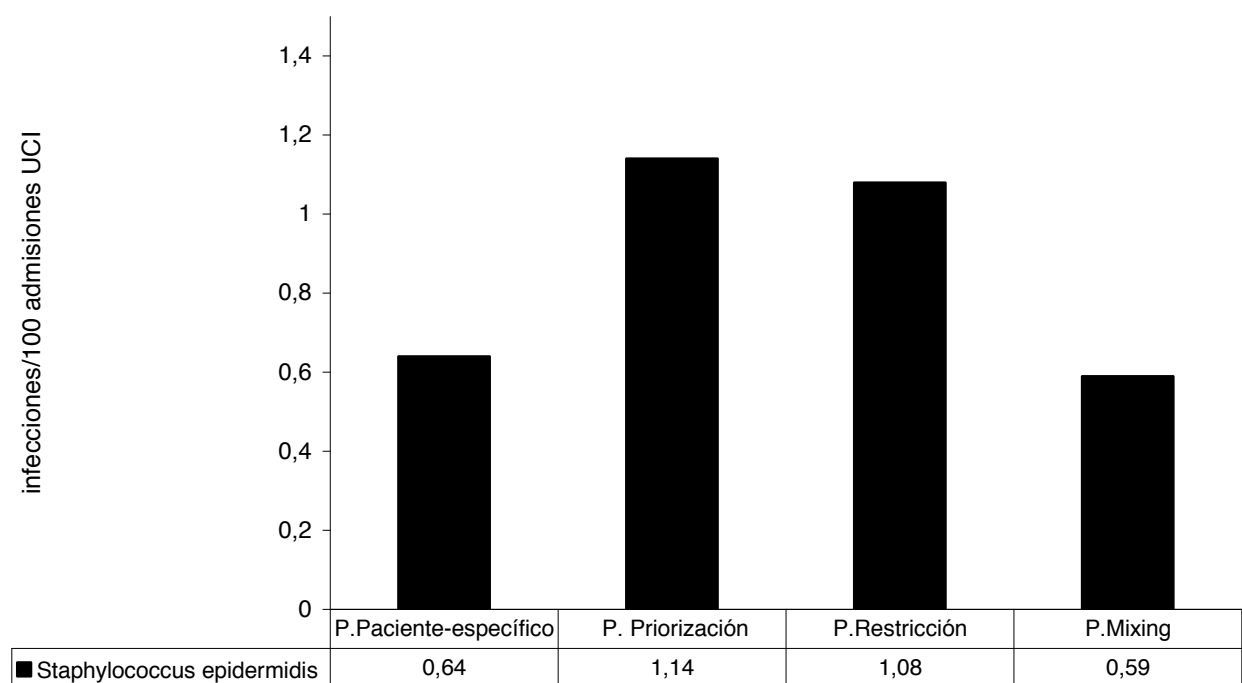
Figura 43. Incidencia de infección nosocomial por *Staphylococcus aureus*.



SAOS: *Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina; SAOR: *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina.

El *Staphylococcus epidermidis*, con un total de 22 aislamientos y una incidencia global de 0,82 aislamientos por cada 100 admisiones en UCI fue el Gram positivo resistente mas frecuentemente aislado en la infección nosocomial. Al igual que con el *Staphylococcus aureus*, no se registraron diferencias significativas en su incidencia en ningún período comparado con el período Paciente-específico. (Figura 44)

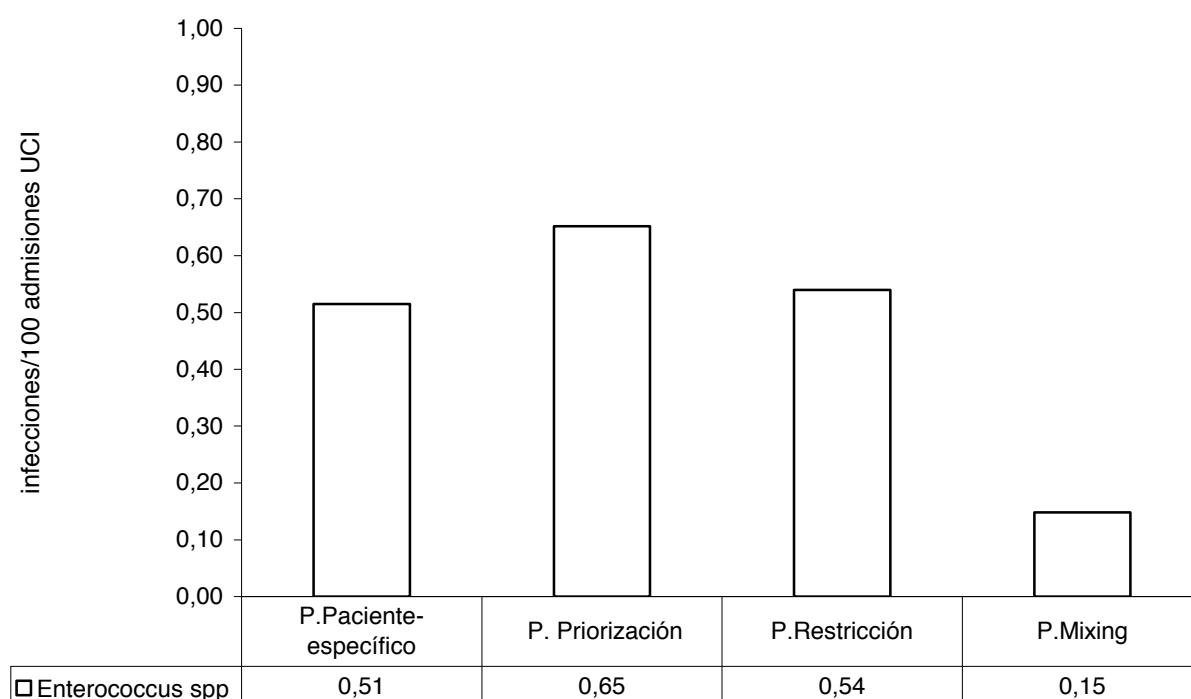
Figura 44. Incidencia de infección nosocomial por *Staphylococcus epidermidis*.



b. Infección por *Enterococcus spp*

El aislamiento de enterococos en las muestras biológicas tomadas de los episodios de infección nosocomial fue muy escaso, con una incidencia global del 0,45 por cada 100 admisiones en UCI. En nuestro medio, no se aislaron enterococos resistentes a vancomicina. Aunque durante el período de Mixing se observó una disminución en la incidencia de enterococos, no alcanzó relevancia estadística con respecto al período Paciente-específico. (Figura 45)

Figura 45. Incidencia de infección nosocomial por *Enterococcus spp*.



5. DISCUSSION

5.1. RESUMEN

Durante 44 meses se evaluó el impacto clínico y microbiológico de cuatro estrategias distintas de prescripción antibiótica empírica para el tratamiento la NAVM en un área de alta presión antibiótica. Se comparó el consumo total y el grado de diversidad antimicrobiana conseguido, así como el impacto sobre la colonización e infección nosocomial por microorganismos resistentes de tres estrategias basadas en la protocolización de la prescripción antibiótica (periodos de Priorización, Restricción y Mixing) con una estrategia no protocolizada y basada en el paciente (periodo Paciente-específico).

Los resultados principales de este estudio se podrían resumir en los siguientes puntos: La aplicación de diferentes estrategias de prescripción antibiótica para el tratamiento empírico de la NAVM se tradujo en pautas diferenciadas de heterogeneidad antibiótica. Los periodos donde se priorizó y restringió el uso de antibióticos se caracterizaron por conseguir pautas antimicrobianas mas homogéneas (medidas por el IHA 0,69 y 0,68 respectivamente), frente a los periodos Paciente-específico y Mixing donde la pauta antibiótica utilizada consiguió diversificar del arsenal antimicrobiano en uso (IHA 0,93 y 0,95 respectivamente).

El porcentaje global de tratamiento empírico inadecuado de la NAVM fue del 10,4% sin existir diferencias significativas entre estrategias antibióticas evaluadas, si bien durante el periodo de Priorización hubo mayor número de modificación antibiótica por este motivo (20,0%) con respecto al periodo Paciente-específico (9,4%). El porcentaje global de modificaciones del tratamiento empírico inicial por desescalamiento fue del 40,7% sin diferencias entre periodos.

La protocolización de la prescripción antibiótica empírica para la NAVM no aportó ningún beneficio microbiológico o clínico comparado con la utilización de una prescripción antibiótica no protocolizada y basada en el paciente (periodo Paciente-específico). Los periodos de Priorización, Restricción y Mixing se asociaron a incidencias significativamente

superiores de colonización por microorganismos resistentes (21,1 ; 15,7 y 14,1 pacientes/100 admisiones respectivamente) con respecto al periodo Paciente-específico (9,5 paciente/100 admisiones). Igualmente, durante los periodos de protocolización antibiótica aumentó significativamente la incidencia de infección nosocomial (12,1; 11,0 y 11,3 infecciones/100 admisiones en los periodos de Priorización, Restricción y Mixing respectivamente) con respecto al periodo Paciente-específico (7,6 infecciones/100 admisiones).

Las estrategias antibióticas más homogéneas facilitaron la colonización e infección por microorganismos resistentes. La priorización selectiva de carbapenemes se asoció a un aumento significativo de 15,5 y 11,4 veces en la incidencia de colonización e infección nosocomial por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenemes (ABRC) con respecto al periodo Paciente-específico. Igualmente tras la priorización de cefalosporinas se objetivo un aumento significativo de 4,2 y 3,8 veces en la incidencia de colonización e infección por cepas resistentes de enterobacterias con respecto al periodo Paciente-específico. La restricción selectiva de antibióticos logró controlar la incidencia de colonización e infección por enterobacterias resistentes. Igualmente redujo la infección por ABRC, aunque no logró controlar la colonización por este patógeno cuya incidencia (4,0 pacientes/ 100 admisiones) continuó siendo significativamente superior al del periodo Paciente-específico (0,4 pacientes/100 admisiones). Además, el periodo de Restricción antibiótica se asoció a un aumento significativo en la incidencia de colonización por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* (9,4 versus 6,4 pacientes/100 admisiones en el periodo Paciente-específico). El impacto de las estrategias que fomentaban la homogeneidad antibiótica sobre los Gram positivos se tradujo en un aumento significativo en la incidencia de colonización por *Enterococcus fecalis* durante el periodo de Priorización (5,5 versus 3,7 pacientes/100 admisiones en el periodo Paciente-específico).

El periodo de Mixing, se caracterizó por un aumento significativo del 18% en el consumo antibiótico global y un patrón heterogéneo de antibióticos similar al del periodo

Paciente-específico. Durante este periodo se duplicó la incidencia de colonización e infección nosocomial por cepas sensibles de enterobacterias respecto al periodo Paciente-específico. La incidencia de colonización por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* (10,1 pacientes/100 admisiones) fue significativamente superior a la observada en el periodo Paciente-específico (6,4 pacientes/100 admisiones) aunque sin repercusión clínica. La incidencia de colonización por *Acinetobacter baumannii* retornó a niveles similares a los del periodo Paciente específico, pero el porcentaje de colonización por cepas resistentes a carbapenemes (ABRC) continuó siendo significativamente más elevado (RR 3,8; IC95%: 1,2 a 12,1).

5.2. UTILIZACION ANTIBIOTICA

5.2.1 COMPARACIÓN DEL CONSUMO GLOBAL Y EL GRADO DE HETEROGENEIDAD ANTIBIÓTICA CONSEGUIDO CON LA IMPLANTACIÓN DE DIFERENTES ESTRATEGIAS DE PRESCRIPCIÓN ANTIBIÓTICA PARA EL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NAVM.

La aplicación de diferentes estrategias de prescripción antibiótica para el tratamiento empírico de la NAVM se tradujo en pautas diferenciadas de heterogeneidad antibiótica. La priorización y restricción protocolizada del uso de antimicrobianos determinó una utilización homogénea de los antibióticos. La pauta de prescripción antibiótica durante los periodos Paciente-específico y Mixing consiguió una distribución diversificada del arsenal antimicrobiano en uso (mayor heterogeneidad).

5.2.1.A Pauta global y estrategias implementadas

La secuencia antibiótica general utilizada en todos los periodos de estudio se seleccionó con el objetivo de evitar la generación de resistencias cruzadas a los antibióticos utilizados (Figura 4). Dicha secuencia fue común para todos los periodos de estudio, potenciando o restringiendo el uso de uno u otro agente en función de la estrategia antibiótica aplicada.

El principal mecanismo de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los carbapenemes es por la alteración de la permeabilidad de su membrana, especialmente por pérdida de la porina OprD2. Por otro lado este microorganismo presenta mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas por medio de bombas de expulsión activa (MexE-MexF-OprN), bombas que a su vez expulsan imipenem.¹⁷⁰ Por ello en el presente estudio se evitó

el tratamiento con carbapenemes en pacientes con sospecha de infección por *Pseudomonas aeruginosa* que hubieran recibido tratamiento previo con fluoroquinolonas. Igualmente tras la utilización de beta-lactámicos inductores de la cefalosporinasa cromosómica AmpC (cefalosporinas) parece razonable la utilización de un beta-lactámico asociado a inhibidores de b-lactamásas (piperacilina/tazobactam).

La mayoría de los estudios sobre diferentes estrategias de control antibiótico evalúan el impacto clínico o microbiológico de intervenciones únicas. El presente estudio evalúa la utilización de los mismos antibióticos administrados según diferentes estrategias implementadas secuencialmente. Comenzando desde una situación basal caracterizada por un tratamiento no protocolizado e individualizado para cada paciente según sus características clínicas y exposición antimicrobiana previa (periodo Paciente-específico; 10 meses), se siguió de la implementación de dos estrategias antibióticas guiadas por protocolos en los que se priorizaba (periodo de Priorización; 12 meses) o restringía (periodo de Restricción; 12 meses) un agente de forma secuencial. Finalmente, durante 10 meses se implementó un patrón protocolizado de secuenciación antibiótica paciente a paciente, periodo denominado Mixing.

- Periodo Paciente-específico. La política antibiótica empírica para el tratamiento de la NAVM los primeros 10 meses de estudio se aplicó de forma no protocolizada, permitiéndose la administración múltiples opciones cuya elección se realizaba por el equipo medico responsable del paciente y estaba basada en el tratamiento de posibles microorganismos resistentes. Para ello, se utilizaron diferentes criterios clínicos: el tiempo de hospitalización, exposición previa antibiótica y la presencia de co-morbilidades asociadas o la causa que motivó el ingreso del paciente.

La concurrencia de estos factores de riesgo se ha asociado a la existencia de microorganismos resistentes y han guiado la confección de recomendaciones orientadas a la simplificación y estandarización del tratamiento antibiótico empírico de la NAVM por diversas sociedades científicas y expertos en la materia.^{95 96} En 1996, La American Thoracic

Society (ATS)⁹⁵ publicó una serie de recomendaciones clínicas basadas en opiniones de expertos para el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial (incluyendo la NAVM). Estas guías sugerían tres grupos diferenciados para el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial, en base a la severidad de la enfermedad, la presencia de factores de riesgo para microorganismos multiresistentes y el tiempo de inicio de la neumonía nosocomial. Troullet y col.⁷ en un estudio prospectivo publicado en 1998 estratificaron todos los episodios de neumonía nosocomial en cuatro grupos de acuerdo a dos factores de riesgo: la duración de la ventilación mecánica y el uso previo de antibioterapia. El grupo de Rello y col.¹⁶⁶ propusieron en el 2003, una estrategia antibiótica, conocida como la Estrategia de Tarragona, basada en el paciente e institución-específica y con una filosofía eminentemente práctica que consideraba la elección del agente inicial como un proceso dinámico tomando en cuenta diversos parámetros del paciente y del centro, entre los que se incluyen la exposición antibiótica previa, la presión de colonización existente en el centro donde ingresa el paciente, las co-morbilidades o factores de riesgo del paciente para la colonización/infección por microorganismos resistentes y los patrones de sensibilidad local. En el 2005, la ATS actualizó las recomendaciones previas⁹⁶ eliminando el grado de severidad de la enfermedad de base de la ecuación y simplificando el algoritmo de manejo de la neumonía nosocomial.

- Durante los periodos de Priorización y Restricción antibiótica se priorizó o restringió el uso de carbapenemes antipseudomónicos, cefalosporinas antipseudomónicas y piperacilina/tazobactam como tratamiento empírico de la NAVM en ciclos de 4 meses de duración. Diversos autores han evaluado el impacto clínico o microbiológico de la priorización o restricción secuencial de uno o más antibióticos en la UCI o fuera de ella (Tabla 3). Esta estrategia a menudo ha sido confundida con la rotación antibiótica o “antimicrobial cycling” en la que se establece una secuencia de potenciación o restricción de un agente concreto o clase de antibióticos que se repite cíclicamente en el tiempo. Aunque la priorización o restricción secuencial de antibióticos, o “antibiotic scheduling o switching”

establece la alternancia de diferentes agentes a lo largo del tiempo, no se contempla la repetición de los ciclos con vuelta al agente inicial. (Figura 2).

En la literatura los periodos de priorización o restricción secuencial de antibióticos varían desde uno^{137 141} hasta 60 meses¹⁷¹ sin existir consenso en cuanto a la duración óptima de cada ciclo. En el presente estudio, la duración de cada ciclo se predeterminó en 4 meses con el fin de minimizar la posible confusión que la aplicación de ciclos demasiado cortos podrían generar en el personal sanitario intentando a su vez potenciar el efecto beneficioso de ciclos no demasiado largos postulados por algunos modelos matemáticos. Estos modelos de simulación matemática establecen, basándose en la dinámica de transmisión de microorganismos resistentes en centros de alta presión antibiótica, que los cambios en prevalencia en estos microorganismos tras cualquier intervención destinada a su control deberían ocurrir mas rápidamente que en el ambiente extrahospitalario (en el plazo de semanas o pocos meses)^{163 164}

- Periodo Mixing: Durante los últimos 10 meses de estudio, la administración de antibióticos para el tratamiento empírico de la NAVM se hizo siguiendo un orden secuencial paciente a paciente de forma consecutiva. Esta estrategia antibiótica, denominada “mixing”, fue descrita por Bergstrom y col.¹¹⁸ basándose en modelos matemáticos, como un modo eficaz para garantizar un uso heterogéneo del arsenal antibiótico disponible. Sin embargo, su aplicación en un contexto clínico aun no ha sido extensamente evaluada.^{146 147} Martinez y col.¹⁴⁷ compararon la rotación mensual de cuatro grupos antibióticos (cefalosporinas antipseudomónicas, ciprofloxacino, carbapenemes antipseudomónicos y piperacilina/tazobactam) con la utilización de los mismos agentes siguiendo un orden consecutivo paciente a paciente (Mixing) en dos UCIs médicas. Sandiumenge y col.¹⁴⁶ compararon la administraron secuencial del mismo tipo de antibióticos (aunque en diferente orden) utilizando una estrategia de Mixing con la administración de los mismos agentes de manera no protocolizada según una política basada en el paciente.

5.2.1. B Consumo antibiótico global y de los agentes sujetos a intervención

La presión antibiótica global de la UCI durante el periodo de estudio se cuantificó utilizando DDP (Dosis Diaria Prescrita) por cada 100 estancias en UCI que expresa el porcentaje de pacientes tratados con un determinado fármaco durante un periodo determinado de tiempo a las dosis y pauta habituales para la UCI. (Tabla 6)

Aunque existen en la literatura diferentes formas de medir el consumo antibiótico, el método mas aceptado es la Dosis Diaria Definida (DDD). Este método fue adoptado por la Organización Mundial de la Salud hace más de dos décadas como medio para estandarizar la utilización de fármacos entre países. La DDD corresponde teóricamente a la dosis media de mantenimiento de un fármaco utilizado para su indicación principal, dosis que está definida y periódicamente actualizada para la mayoría de los antibióticos disponibles ¹⁵⁶.

Sin embargo, las DDDs presentan limitaciones, que se hacen especialmente evidentes en las UCIs. Las DDD establecen dosis estandarizadas, definidas en base a una población normal con función renal normal. Sin embargo, el 30% de los pacientes críticos presentan alteraciones en la función renal además de otras alteraciones fisiopatológicas que pueden alterar la farmacocinética de los antibióticos requiriendo la utilización de la dosis diferentes a las recomendadas como Paterson y colaboradores describieron en la practica clínica habitual de un hospital terciario ¹⁷².

Durante el periodo de Priorización se registro un aumento significativo del consumo antibiótico global del 6% con respecto al periodo Paciente-específico. Estos resultados coinciden con los observados por algunos autores en los que paradójicamente la aplicación de programas de control antibiótico en los que se implementaba una secuencia temporal de utilización antibiótica, se asociaron a un aumento en el consumo global de antimicrobianos ^{119 143 145}. Por el contrario, Grusson y col. ¹³⁷ describieron como la aplicación de una política de rotación antibiótica para el tratamiento empírico de la NAVM se asoció con un descenso

significativo de consumo antibiótico global. Sin embargo dicho programa incluía la restricción durante el periodo de rotación antibiótica de ciprofloxacino y ceftazidima.

La restricción selectiva de antibióticos no se asoció en nuestro estudio a un descenso del en el consumo antibiótico global comparado con el periodo Paciente-específico. Estos hallazgos contrastan con los encontrados por otros autores como Cook y col.⁵⁷ que describen un descenso del 27% del consumo global antibiótico con la implementación de un programa de restricción antibiótica. Este hecho podría explicarse por el fenómeno descrito por Bulke¹¹¹ como “squeezing the ballon” según el cual, la restricción en la utilización de un antibiótico puede generar la sobre utilización de otro agente o clase de agentes. En el presente estudio, la restricción en el uso de piperacilina/tazobactam, cefalosporinas antipseudomónicas, y carbapenemes durante sus respectivos periodos de restricción se asoció a un aumento no deliberado del 200%, 58 % y 50% de cefalosporinas, carbapenemes y amoxicilina/clavulánico respectivamente con respecto al periodo Paciente específico. Resultados similares han sido descritos por Rahal y col.¹¹³ que observaron un aumento del 140,6% de carbapenemes asociado a un programa de restricción de cefalosporinas.

El periodo de Mixing se caracterizó por un incremento del 18% en la utilización antimicrobiana global, con aumentos significativos de la mayoría de los antibióticos sujetos a intervención con respecto al periodo Paciente-específico. Nuestros resultados contrastan con los descritos por Martinez y col.¹⁴⁷ que observaron como la administración de antibióticos siguiendo una estrategia de Mixing se asocio a una disminución del consumo antibiótico global comparado con la rotación mensual de los mismos agentes. Sin embargo, diferencias en la metodología empleada y el escaso grado de adherencia a las estrategias implementadas en el estudio de Martinez y col.¹⁴⁷ así como la diferente estrategia tomada como referencia frente a la cual se evaluó la estrategia de Mixing en ambos estudios dificulta la comparación de los resultados.

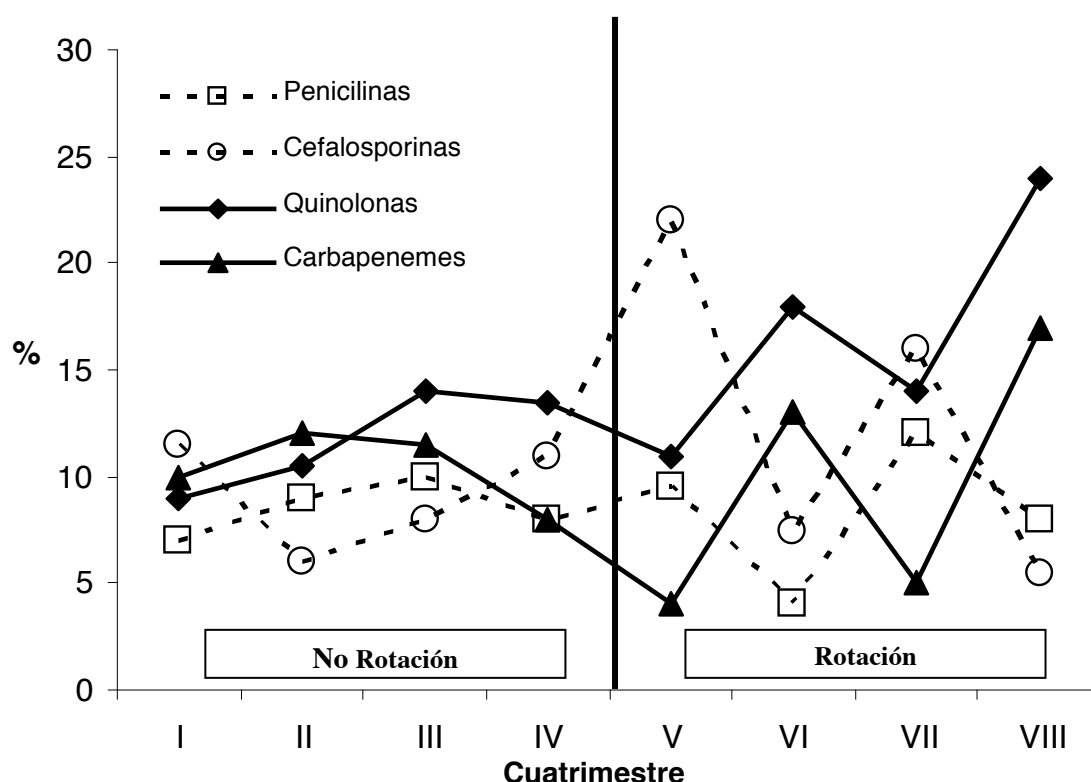
5.2.1. C. Evaluación del grado de heterogeneidad antibiótica

La heterogeneidad o diversidad antibiótica se refiere a la administración equitativa de todos los antibióticos disponibles a una población dada. La situación contraria sería aquella en la que predomina la utilización de un agente antibiótico sobre el resto del arsenal antimicrobiano, generando una situación de homogeneidad antibiótica.

Hasta la realización de este estudio no existía en la literatura ningún método específico para la cuantificación del grado de heterogeneidad antimicrobiana en un área de alta presión antibiótica. En el presente estudio se cuantificó el grado de diversidad en el uso de antibióticos mediante la aplicación de una versión modificada del índice de Homogeneidad de Peterson.¹⁶⁸ Este índice, diseñado inicialmente para la cuantificación de la diversidad de especies en un ecosistema dado, fue adaptado al contexto de la unidad de cuidados intensivos, considerando aquellos antibióticos más prescritos o sujetos a intervención como las especies cuya diversidad de uso pretendíamos evaluar.

La individualización de la prescripción antibiótica en función de las características del paciente durante el periodo Paciente-específico facilitó el uso equilibrado de los principales agentes antimicrobianos a juzgar por el IHA. Aunque no detallados en su publicación, resultados similares pueden extraerse del estudio de Raymond y col.¹³¹ que compararon una estrategia de 12 meses de secuenciación antibiótica con una política antimicrobiana previa no guiada por protocolos y basada en el juicio del médico responsable del paciente ingresado en la UCI. Aunque el consumo global de los principales grupos antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, quinolonas y carbapenemes) no mostró diferencias significativas al final de ambos periodos, durante el periodo de no protocolización sus porcentajes de su utilización se mantuvieron en rangos similares obteniendo una pauta de administración mas equilibrada en comparación con el periodo de rotación. (Figura 46)

Figura 46. Utilización cuatrimestral de las diferentes clases de antibióticos (expresadas como porcentaje del número total de cursos antibióticos). Traducido de Raymon y col.¹³¹



Las predicciones realizadas por modelos matemáticos postulan que las estrategias que fomentan periodos variables de priorización o restricción secuencial de antibióticos generan patrones homogéneos de presión antibiótica.¹¹⁸ Sin embargo, en el contexto clínico, existen divergencias en la elección de aquellas estrategias destinadas a fomentar heterogeneidad antibiótica. Autores como Kollef y col.¹ señalan la potenciación o restricción cíclica de antimicrobianos como un método estructurado y eficaz para conseguir un patrón heterogéneo de utilización antibiótica a medio o largo plazo. Sin embargo, aunque el uso antibiótico global medido al final de un periodo resulte equilibrado, la priorización o restricción de los agentes seleccionados en cada uno de los ciclos que compone cada periodo fomenta patrones de homogeneidad antibiótica. En el presente estudio, la priorización de los agentes sujetos a

intervención consiguió un aumento significativo de su utilización favoreciendo un patrón homogéneo de prescripción antibiótica en cada ciclo. De la misma manera, la restricción de los agentes seleccionados durante el periodo de Restricción fomentó un patrón homogéneo de prescripción antibiótica en el que predominaba alguno de los agentes no restringidos. Resultados similares fueron descritos por van Loon y col.¹¹⁹ que observó como la potenciación secuencial de b-lactámicos y quinolonas durante periodos de 4 meses fomentaba patrones de prescripción homogéneos.

La prescripción antibiótica siguiendo una estrategia de Mixing ha sido propuesta por diversos modelos matemáticos como un método eficaz de fomentar heterogeneidad antibiótica. La prescripción secuencial de antibióticos paciente a paciente consigue un uso simultáneo de los antibióticos sujetos a intervención fomentando una distribución mas equitativa de estos, situación contraria a la aplicación de antibióticos de forma cíclica durante periodos variables de tiempo¹¹⁸. Dichas predicciones encuentran su confirmación en la práctica clínica. En el presente estudio ¹⁴⁶ durante el periodo de Mixing se observó un patrón de utilización antibiótica diversificado contrastando con el patrón de homogeneidad antimicrobiana conseguido durante los periodos de Priorización y Restricción. Igualmente, Martínez y col.¹⁴⁷ observaron una prevalencia más estable en uso de los antibióticos sujetos a intervención tras la aplicación de una estrategia antibiótica de Mixing en contraposición con importantes fluctuaciones en la prevalencia de uso de los mismos agentes observadas durante su rotación cíclica.

5.2.2. COMPARACION DEL PORCENTAJE DE TRATAMIENTO EMPÍRICO INAPROPIADO DE LA NAVM Y SU MODIFICACIÓN POSTERIOR DE CADA UNA DE LAS ESTRATEGIAS ANTIBIÓTICAS IMPLEMENTADAS.

No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de tratamiento empírico inapropiado ni en el porcentaje de modificación antibiótica posterior entre las diferentes estrategias antibióticas evaluadas.

5.2.2 A. Adherencia a las estrategias implementadas

La adherencia o cumplimiento terapéutico medio de las diferentes estrategias antibióticas fue del 81,3% con un porcentaje de violaciones del protocolo del 19,6% siendo tan solo un 8% desviaciones inaceptables de este. Durante el periodo Paciente-específico no se pudo evaluar el grado de adherencia, ya que no se estableció ninguna estrategia predeterminada permitiéndose múltiples opciones terapéuticas a juicio del equipo medico que trataba al paciente. El periodo de Restricción antibiótica fue el que presentó mayor grado de adherencia (97,6%), superior al periodo de Priorización (70%) y Mixing (74,4%).

Previa a la evaluación de cualquier estrategia antibiótica, es necesario garantizar su adecuada implementación. Aunque en la mayoría de los estudios que evalúan políticas de control antibiótico se han centrado en el impacto clínico o microbiológico de la estrategia más que en el grado de implementación de esta, diversos autores han descrito de diferentes formas de evaluar el grado de adherencia a estrategias de control antibiótico.^{131 140 143 147}

Mertz y col.¹⁴³ describieron el patrón de utilización antibiótica y los factores asociados a la adherencia de un protocolo de rotación antibiótica desarrollado en una UCI médica. Los antibióticos prescritos se clasificaron en función de la coincidencia con la pauta antibiótica predeterminada en agentes “on-cycle” (el agente prescrito coincidía con el agente

predeterminado) y agentes “off cycle” (el agente prescrito no coincidía con el agente predeterminado). Los autores observaron un porcentaje del 24% de agentes prescritos fuera del ciclo correspondiente, superior al porcentaje de violaciones del protocolo obtenidas en el presente estudio (18%).

En algunas ocasiones, el incumplimiento de un protocolo de prescripción antibiótica puede estar justificado para evitar la presencia de efectos adversos, alergias o interacciones o cuando la utilización del agente predeterminado se haya demostrado claramente ineficaz (utilización previa del mismo antibiótico o diagnóstico alternativo). En el presente estudio, se estableció la indicación de violación aceptable del protocolo a todas aquellas prescripciones realizadas fuera de las predeterminadas por los motivos anteriormente descritos, siendo todas las demás violaciones del protocolo inaceptables. Raymond y col.¹³¹ evaluaron el grado de cumplimiento de una política de priorización secuencial antibiótica para el tratamiento de la infección nosocomial en una UCI. En dicho estudio el uso de antibióticos se clasificó en cuatro categorías en función de su grado de coincidencia con el protocolo establecido: las tres primeras incluían todas aquellas prescripciones en el rango de lo aceptable bien por cuestiones relacionadas con la seguridad del paciente o por diagnósticos alternativos y la cuarta comprendía cualquier desviación inaceptable del protocolo. Los autores describieron un índice de desviación inaceptable del 5% para el tratamiento empírico de la NAVM, similar al registrado en el presente estudio (8%).

El grado de adherencia a la pauta de utilización antibiótica predeterminada durante el periodo de Mixing del presente estudio fue del 74,4%, similar a los demás periodos evaluados. Martinez y col.¹⁴⁷ describieron como, durante el periodo de Mixing, la prevalencia media diaria del uso de carbapenemes y ciprofloxacino dobló a la registrada para el uso de las cefalosporinas antipseudomónicas y la piperacilina/ tazobactam reflejando un pobre cumplimiento en la implementación de dicha estrategia. Las diferencias en el método de evaluación de adherencia a esta estrategia hacen nuestros resultados poco comparables.

5.2.2.B Tratamiento antibiótico empírico inapropiado

En el presente estudio el porcentaje global de tratamiento antibiótico empírico inapropiado de la NAVM fue del 10,4% sin objetivarse diferencias significativas entre los diferentes periodos del estudio. Resultados similares fueron descritos por Mertz y col.¹⁴⁴ que describieron un 11% de infecciones nosocomiales producidas por Gram negativos tratadas inapropiadamente durante la aplicación de un programa de rotación antibiótica. Al igual que en este trabajo no encontraron diferencias significativas en el porcentaje de tratamiento inapropiado cuando compararon el periodo rotacional con un periodo basal caracterizado por la ausencia de un protocolo estructurado de tratamiento antibiótico. Contrariamente, Kollef y col.¹³⁶ describieron un porcentaje de tratamiento inapropiado del 5,2% en 1371 pacientes ingresados en 2 UCIs con infección documentada. Los autores, además, describieron como la aplicación de un programa de rotación antibiótica de cefalosporinas antipseudomónicas y ciprofloxacino disminuyó la incidencia de tratamiento antibiótico inapropiado del 6,1% al 4,5% siendo esta reducción estadísticamente significativa para los patógenos Gram negativos. Sin embargo, los autores describieron el impacto de una política de secuenciación antibiótica sobre el porcentaje de tratamiento inapropiado sin compararlo con otra estrategia de prescripción antibiótica como es el caso del presente estudio.

Hoy en día existe extensa evidencia constatando el efecto negativo que la administración de un tratamiento antibiótico inapropiado ejerce sobre el pronóstico de los pacientes críticos con infección nosocomial.^{36 92} Sin embargo, el uso indistinto que a menudo se hace de los términos “adecuado” y “apropiado” en la literatura puede llevar a errores en la valoración de su impacto. Así, hay que diferenciar entre los términos **adecuado** (significando, suficiente en cuanto a concentración inhibitoria mínima y la penetración del agente en el sitio de infección) de **apropiado** (significando correcto en términos de sensibilidad “in-vitro” al organismo diana).

5.2.2.C Modificación del tratamiento empírico inicial

El 65,9% de las pautas antibióticas empíricas en el tratamiento la NAVM fueron modificadas sin existir diferencias significativas entre los diferentes periodos de estudio. La principal causa de modificación del tratamiento empírico fue por desescalamiento (reducción del espectro antibiótico guiado por los resultados microbiológicos) que supuso el 40,7% de todos los cambios antibióticos sin objetivarse variaciones significativas entre periodos. El desescalamiento fue la causa principal de la reducción en el porcentaje de biterapia (del 46,9% al 26,2%) ($p < 0,05$) observado en todos los periodos.

El porcentaje global de modificación antibiótica obtenido en este estudio, es similar al descrito por otros autores. Rello y col.¹⁴⁸ documentaron modificaciones del tratamiento empírico en el 56,2% de 121 episodios de NAVM en el 56,2% siendo el desescalamiento el 31,4% de todas las modificaciones. Leone y col.¹⁵⁴ encontraron porcentajes de desescalamiento similares (41,7%) a los obtenidos en este estudio, en 115 pacientes con NAVM documentada ingresados en una UCI médico-quirúrgica.

Hasta la fecha, no existe en la literatura ningún estudio que evalúe el impacto de las políticas de secuenciación antibiótica en las prácticas de modificación antimicrobiana empírica y mas concretamente en el desescalamiento terapéutico. Si bien en algunos estudios de priorización antibiótica se permite la práctica de desescalamiento^{136 137}, en la mayoría de ellos se desaconseja su uso con e fin de no diluir la presión antibiótica ejercida sobre la ecología bacteriana en cada periodo de secuenciación antimicrobiana.^{140 142 147} En todo caso, permitida o no, la práctica del desescalamiento queda relegada a su mención en la sección de material y métodos de las publicaciones donde se especifica, sin una descripción o discusión posterior.

5.3. IMPACTO MICROBIOLÓGICO Y CLÍNICO

5.3.1. EVALUACION DEL IMPACTO CLINICO Y MICROBIOLOGICO DEL LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS EN UCI

El impacto de las diferentes estrategias de prescripción antibiótica sobre la incidencia de colonización o infección por diferentes microorganismos se evaluó desde 30 días tras el inicio de la estrategia hasta 30 días después de su finalización. Este tiempo de demora entre el inicio de la estrategia antibiótica y el comienzo de la evaluación de su impacto se predeterminó teniendo en cuenta la predicción de algunos modelos matemáticos¹⁶⁴ según los cuales la dinámica de resistencia generada en un sistema abierto como por ejemplo la UCI está determinada por la sustitución de las cepas resistentes ya existentes por nuevas cepas incorporadas en el sistema. Igualmente Lipstich y col.¹⁶³, utilizando modelos matemáticos, predijeron que los cambios en la prevalencia de la resistencia tras una sustitución antibiótica deberían suceder en una escala temporal de semanas a pocos meses. Estas predicciones han sido corroboradas por estudios clínicos como el publicado por Moss y col.¹⁴⁰ que demostraron como la rotación de diversos antibióticos se asociaba a variaciones en la prevalencia de colonización por microorganismos resistentes a ellos en el plazo de 4-6 semanas. Dado que la estancia media en la UCI en la que se realizó el presente estudio es de aproximadamente 1 semana, se aceptó la hipótesis de que el reemplazo completo de toda la población de pacientes de una UCI seria posible en el plazo de 3 a 4 semanas. Estableciendo un mes de demora entre el inicio de la estrategia antibiótica evaluada y el inicio del registro de su impacto, se pretendió minimizar el efecto de confusión que un diseño secuencial como el del presente estudio en el que se suceden varias intervenciones en el tiempo pudiera tener sobre la generación de resistencias.

5.3.2. COMPARAR EL EFECTO SOBRE LA COLONIZACIÓN E INFECCIÓN NOSOCOMIAL DE LA IMPLEMENTACIÓN DE ESTRATEGIAS PROTOCOLIZADAS DE PRESCRIPCIÓN ANTIBIOTICA FRENTE A UNA ESTRATEGIA BASADA EN EL PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NAVM

La administración de antibioterapia empírica para la NAVM siguiendo la implementación de protocolos (periodos de Priorización, Restricción y Mixing) no demostró beneficio alguno en la colonización por microorganismos resistentes ni en la incidencia de infección nosocomial con respecto a una pauta de prescripción antibiótica basada en el paciente (periodo Paciente-específico)

Aunque detrás de todas las estrategias antibióticas para el tratamiento de la NAVM descritas en el presente trabajo subyacía una filosofía común, el modo de elección del agente concreto utilizado para cada paciente, difería entre los diferentes periodos evaluados. Los periodos de Priorización, Restricción y Mixing se caracterizaron por seguir pautas de prescripción antibiótica protocolizadas, en los que el agente utilizado en cada paciente con sospecha de NAVM estaba predeterminado de antemano. En contraposición, la elección del agente antibiótico empírico para el tratamiento de la NAVM durante el periodo Paciente-específico fue realizada por el equipo de facultativos responsables del cuidado de paciente teniendo en cuenta factores individuales de riesgo para cada paciente. Este método de elección de antibioterapia empírica “a la carta” requiere mayor entrenamiento que con la implementación de pautas protocolizadas que promulgan el principio de “café para todos”.

La protocolización de la prescripción antibiótica durante los periodos de Priorización, Restricción y Mixing se asoció a incidencias significativamente superiores de colonización por microorganismos resistentes (21,1; 15,7 y 14,1 pacientes/100 admisiones respectivamente) con respecto al periodo Paciente-específico (9,5 paciente/100 admisiones).

Igualmente, durante los periodos en los que se protocolizó la pauta antibiótica empírica aumentó significativamente la incidencia de infección nosocomial (12,1; 11,0 y 11,3 infecciones/100 admisiones en los periodos de Priorización, Restricción y Mixing respectivamente) con respecto al periodo Paciente-específico (7,6 infecciones/100 adm).

Los resultados hallados en este estudio contrastan con los publicados por Raymon y col.¹³¹ que describieron reducciones significativas en la incidencia de infección nosocomial por BGN y CGP resistentes tras la utilización de un protocolo de secuenciación antibiótica durante 12 meses en comparación con una política no protocolizada de utilización antibiótica implementada durante los 12 meses previos. Otros autores^{140 141} describieron la ausencia de efecto tanto clínico como microbiológico de la aplicación de regimenes protocolizados de secuenciación antibiótica en comparación con periodos control en los que la prescripción antibiótica no se regía por la aplicación de protocolos. Sin embargo, existen importantes diferencias metodológicas que podrían justificar las discrepancias entre los hallazgos descritos en estos estudios y los del presente trabajo. Raymond y col.¹³¹ describieron la aplicación concurrente de medidas de control de infección como son el lavado de manos con soluciones alcohólicas y la introducción de un equipo de vigilancia farmacológica en diferentes momentos del estudio. En el estudio de Tolzis y col.¹⁴¹ el tiempo de rotación, los agentes utilizados y la población estudiada fueron diferentes a los del presente estudio (se realizaron rotaciones mensuales de gentamicina, ceftazidima y piperacilina/tazobactam en una UCI neonatal). Aunque los agentes rotados y los periodos de rotación (3 meses) implementados por Moss y col.¹⁴⁰ se asemejaron a los utilizados en nuestro estudio, la adherencia a dicho protocolo fue muy variable (del 8 al 81%) hecho que diluye la fiabilidad de sus resultados.

Aunque la existencia de diferencias metodológicas podría dar cuenta de gran parte de las discrepancias observadas entre los estudios arriba reseñados y el presente estudio, quizá el factor determinante reside en los diferentes objetivos perseguidos. En el presente estudio, la protocolización de las diferentes estrategias de secuenciación antibiótica implementadas se

diseño de forma “proactiva” con la finalidad de evaluar su efectividad clínica, y mantener el nivel de resistencias antimicrobianas observadas tan bajas como las detectadas en el periodo Paciente-específico. Contrariamente, la mayoría de los estudios sobre control antibiótico publicados en la literatura describen la aplicación de estrategias de control antibiótico de forma “reactiva” a un aumento en la incidencia de microorganismos resistentes lo que magnifica el impacto clínico y microbiológico de la nueva estrategia evaluada.

En los últimos años han proliferado la publicación de protocolos o guías clínicas que avalados por sociedades científicas y basados en la evidencia o opinión de expertos pretenden estandarizar el manejo de diferentes entidades infecciosas, entre ellas la NAVM,^{95 96} Estos documentos, de carácter general y difusión global están en gran parte dirigidos al abordaje diagnóstico y terapéutico de infecciones causadas por los patógenos responsables mas frecuentemente aislados. Sin embargo, su aplicación real esta limitada por las características particulares del área, la institución o incluso las diferentes unidades dentro de cada institución donde se vayan a ser aplicadas. En un estudio multicéntrico retrospectivo Rello y col.¹⁷³ demostraron una importante variación en los patrones de distribución de los microorganismos responsables de la NAVM en diferentes lugares (Paris, Sevilla, Sabadell y Montevideo), especialmente evidente para aquellos microorganismos potencialmente resistentes como son el *Acinetobacter baumannii* y la *Pseudomonas aeruginosa*. Estas variaciones podrían explicarse por diferencias en las características demográficas y co-morbilidades de los pacientes, las estrategias para la prevención de la neumonía o los patrones de resistencia local de cada área.

En un documento de consenso sobre el tratamiento de la NAVM⁹⁸ un panel de expertos de Europa y Latinoamérica constataron que los patógenos responsables de la NAVM y los patrones de resistencia antimicrobiana existentes en sus UCIs diferían a los descritos como responsables de la NAVM en los EEUU recalcando la necesidad del conocimiento de los patrones de susceptibilidad local, características epidemiológicas y factores de riesgo de cada paciente a la hora de desarrollar guías de utilización antibiótica en una institución dada.

5.3.3. COMPARAR EL EFECTO SOBRE LA COLONIZACIÓN E INFECCIÓN NOSOCOMIAL DE LA IMPLEMENTACIÓN DE ESTRATEGIAS DE PRESCRIPCIÓN QUE FOMENTAN LA HOMOGENEIDAD ANTIBIÓTICA (PRIORIZACIÓN Y RESTRICCIÓN) FRENTE A UNA ESTRATEGIA BASADA EN EL PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NAVM

Las estrategias antibióticas más homogéneas facilitaron la colonización/infección por microorganismos resistentes. La priorización antibiótica facilitó la colonización e infección por cepas resistentes de enterobacterias y Acinetobacter baumannii resistentes (ABRC). La restricción selectiva de antibióticos logro controlar la colonización e infección por enterobacterias resistentes así como la infección por ABRC. Sin embargo, la colonización por ABRC continuó siendo significativamente superior al del periodo Paciente-específico además de incrementarse la colonización por Pseudomonas aeruginosa.

La potenciación de determinadas pautas antibióticas, bien mediante su priorización (Periodo de Priorización) o bien de forma secundaria a la restricción de otros agentes (Periodo de Restricción) facilitó la aparición de patrones homogéneos de prescripción antibimicrobiana consiguiendo un alto grado de presión antibiótica del mismo agente sobre la flora microbiana expuesta. Según las predicciones realizadas por modelos matemáticos la administración de más de un agente de forma secuencial a la población resulta inferior para el control de la resistencia que otras estrategias que garanticen una administración equilibrada de los mismos a fracciones iguales de la población,¹⁷⁴ Estas predicciones encuentran su corroboración clínica en el presente estudio.

La priorización selectiva de carbapenemes (P.CB) se asoció a un aumento significativo de 15,5 y 11,4 veces en la incidencia de colonización e infección nosocomial por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenemes (ABRC) con respecto al periodo

Paciente-específico. Igualmente tras la priorización de cefalosporinas antipseudomónicas (P. CEP) se objetivó un aumento significativo de 4,2 y 3,8 veces en la incidencia de colonización e infección por cepas resistentes de enterobacterias con respecto al periodo Paciente-específico. El efecto sobre los microorganismos Gram positivos se limitó a un aumento significativo en el aislamiento de *Enterococcus spp* durante el periodo de priorización sin repercusión en la incidencia de infecciones nosocomiales producidas por este microorganismo. El porcentaje de cepas resistentes de *Enterococcus spp* permaneció en todo momento por debajo del 5% sin existir diferencias significativas entre periodos.

El impacto de la Priorización antibiótica sobre los microorganismos Gram negativos objetivado en el presente estudio coincide con los descritos por otros autores. Damas y col.¹²⁰ evaluaron el impacto de la priorización secuencial de tres grupos antibióticos (penicilinas de amplio espectro con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas de 3º o 4º generación y fluoroquinolonas) en periodos de 8 meses en pacientes admitidos en tres UCIs polivalentes con sospecha de infección nosocomial. Este grupo describió, aplicando un diseño de cuadrados latinos, como el aumento de presión antibiótica ejercida durante los diferentes periodos de priorización se asoció a un aumento de las resistencias de los microorganismos expuestos al agente priorizado. Idénticos resultados fueron descritos por van Loon y col.¹¹⁹ que describieron un aumento en la incidencia de resistencia en microorganismos Gram negativos tras periodos de exposición homogénea al agente priorizado durante un programa de 16 meses de rotación cuatrimestral de quinolonas y betalactámicos en pacientes ingresados en una UCI quirúrgica.

Contrariamente, Kollef y col.¹²¹ objetivaron un descenso significativo en la incidencia de NAVM por bacilos Gram negativos resistentes de 11,6% a 6,7% tras la implementación de un periodo de priorización secuencial de ceftazidima (6 meses) y ciprofloxacino (6 meses) como tratamiento empírico de la infección nosocomial en pacientes ingresados en una UCI de cirugía cardíaca. Igualmente Raymond y col.¹³¹ objetivaron como la puesta en marcha de un

programa de priorización secuencial de antibióticos se asoció a una disminución significativa de infecciones nosocomiales tanto por Gram negativos resistentes (de 7,7/100 admisiones a 2,2/100 admisiones) como por Gram positivos resistentes (de 14,6/100 admisiones a 7,8/100 admisiones). Sin embargo, la aplicación de otras medidas de control antibiótico (como el alto porcentaje de profilaxis antibiótica posquirúrgica en el estudio de Kollef y col¹²¹ y de control de la infección (como el lavado de manos con soluciones alcohólicas y la introducción de un equipo de vigilancia farmacológica al final del periodo basal en el estudio de Raymond¹³¹) dificultan la comparación con los resultados del presente estudio.

Otros autores publican resultados similares a los del presente estudio sobre efecto que la priorizaron secuencial de antibióticos tiene sobre los Gram positivos. Puzniak y col¹²² no observaron ningún efecto beneficioso sobre la colonización por *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV) tras la aplicación de un programa de priorización secuencial de ceftazidima y ciprofloxacino en una UCI de cirugía cardíaca. Por el contrario, Domínguez y col.¹³³ observaron como la aplicación durante 19 meses de un programa de priorización selectiva de 4 pautas antibióticas en periodos de irregular duración se asoció a un aumento en la incidencia de infecciones por *Enterococcus spp* de 1,8 a 7,4 infecciones/1000 paciente-día en pacientes ingresados en una unidad hematológica. Sin embargo, las características de la muestra estudiada (pacientes neutropénicos) no hace comparable sus resultados con los obtenidos en este estudio.

La restricción selectiva de antibióticos logró controlar la incidencia de colonización e infección por enterobacterias resistentes. Sin embargo, aunque la incidencia de infección por cepas resistentes de *A.baumannii* (ABRC) descendió hasta niveles similares al periodo Paciente-específico, no se controló la incidencia de colonización por este microorganismo que continuó siendo significativamente superior a la del periodo Paciente-específico.

Los resultados de este estudio coinciden con los publicados por otros autores. Meyer y col ¹⁷⁵ describieron una reducción del 60% en la incidencia de colonización por *Klebsiella spp* resistente a ceftazidima tras 6 meses de restricción del uso de este agente. Aunque no se detalló en la publicación, los autores describieron un aumento en la incidencia de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes asociado al incremento no intencionado en el uso de imipenem tras la restricción de cefalosporinas. Años mas tarde y en el mismo centro, Rahal y col ¹¹³ describieron un descenso del 70,9 % en el número de colonizaciones/infecciones causadas por *Klebsiella spp* resistente a ceftazidima en pacientes críticos tras la restricción del 80,1% en el uso de todas las cefalosporinas de tercera generación como respuesta a la aparición de un brote por este microorganismo. Sin embargo, la restricción de cefalosporinas produjo un aumento no intencionado del 140,6% en el uso de imipenem que se asoció a un incremento del 68,7% de infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a este agente. Ambas publicaciones constatan el hecho observado en el presente estudio y descrito por Burke¹¹¹ como “squeezing the baloon” que predica que la restricción de un agente conlleva el aumento en la utilización de otros. Este puede ser el motivo por el que no se controló la incidencia de aislamientos por ABRC durante el periodo de restricción en nuestro estudio. El ciclo de restricción de cefalosporinas antipseudomónicas redujo la incidencia de cepas resistentes de enterobacterias pero estuvo asociado al aumento del 58% en la utilización de carbapenemes.

Los mecanismos implicados en la aparición de resistencia de ciertos microorganismos a los antibióticos todavía no están completamente aclarados. En teoría, la restricción de un agente o clase de antibióticos suprime o reduce la presión de selección que este agente ejerce sobre los microorganismos expuestos limitando el desarrollo de resistencias al mismo. Sin embargo el acoplamiento genético de determinantes de resistencia comunes a varias clases de antibióticos puede existir en varias especies, contenidos en “cassettes”. Así la reducción de una clase de antibióticos activa frente a un determinado patógeno no tiene por que tener una

influencia directa en la eliminación de esos “cassetes genéticos” y el nivel de resistencia puede mantenerse intacto. Este es el mecanismo sugerido como la causa responsable de la ineficacia de la restricción de sulfamidas en la reducción de *E.coli* resistentes a este agente en el Reino Unido.¹⁷⁶

5.3.4. COMPARACIÓN DEL EFECTO SOBRE LA COLONIZACIÓN E INFECCIÓN NOSOCOMIAL DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UNA ESTRATEGIA PROTOCOLIZADA QUE FOMENTA LA HETEROGENEIDAD ANTIBIÓTICA (Mixing) FRENTE A UNA ESTRATEGIA ANTIBIÓTICA BASADA EN EL PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NAVM.

El patrón de utilización antibiótica conseguido durante el periodo de Mixing facilitó la colonización e infección por enterobacterias y la colonización por Pseudomonas aeruginosa aunque sin incrementos significativos en la incidencia de cepas resistentes. Aunque redujo la colonización e infección por Acinetobacter baumannii a niveles similares a los registrados durante el periodo Paciente-específico, no logro controlar el porcentaje de cepas resistentes.

En nuestro estudio el periodo de Mixing, se caracterizó por un aumento significativo del 18% en el consumo antibiótico global y un patrón heterogéneo de antibióticos similar al del periodo Paciente-específico. Durante este periodo se duplicó la incidencia de colonización e infección nosocomial por cepas sensibles de enterobacterias respecto al periodo Paciente-específico. La incidencia de colonización por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* (10,1 pacientes/100 admisiones) fue significativamente superior a la observada en el periodo Paciente-específico (6,4 pacientes/100 admisiones) aunque sin repercusión clínica. La incidencia de colonización por *Acinetobacter baumannii* retornó a niveles similares a los del periodo Paciente-específico, pero el porcentaje de colonización por cepas resistentes a carbapenemes (ABRC) continuó siendo significativamente mas elevado (RR 3,8; IC95%: 1,2 a 12,1).

La mayoría de la información evaluando el efecto de la estrategia conocida como Mixing proviene de las predicciones elaboradas por modelos matemáticos desarrollados en

situaciones hipotéticas.¹¹⁸ Según estas predicciones, la estrategia denominada Mixing, en la que cada paciente recibe uno de los diversos agentes utilizados simultáneamente es más efectiva en controlar la aparición y extensión de la resistencia antibiótica, que estrategias en las que se fomentan patrones de uso homogéneo del arsenal antibiótico. Sin embargo la evidencia obtenida en el ámbito clínico es escasa y no siempre corrobora las predicciones propuestas por los modelos matemáticos.

Martinez y col.¹⁴⁷ compararon el impacto sobre la adquisición de bacilos Gram negativos no fermentadores resistentes de la utilización de cuatro grupos antibióticos (cefalosporinas antipseudomónicas, ciprofloxacino, carbapenemes y piperacilina/tazobactam) siguiendo dos estrategias diferentes de administración en dos UCIs. Durante 4 meses los agentes seleccionados fueron rotados mensualmente en una UCI o administrados consecutivamente paciente a paciente (Mixing) en la otra. Durante los siguientes cuatro meses se intercambiaron las estrategias aplicando rotación donde antes se hacía Mixing y Mixing donde previamente se rotaron los mismos antibióticos. Al igual que en el presente estudio durante el periodo de Mixing no se evidenciaron incrementos significativos en la incidencia de infección nosocomial por microorganismos resistentes. Sin embargo los autores observaron que la estrategia de Mixing se asoció a un mayor porcentaje de adquisición de *P. aeruginosa* resistente a cefalosporinas antipseudomónicas y carbapenemes alcanzando significación estadística para el cefepime. Estos hallazgos contrastan con los observados en nuestro estudio así como con los predichos por los modelos matemáticos. Sin embargo, una pobre cumplimiento de los protocolos de rotación (el agente rotado supuso menos 45% del total de los antibióticos) y Mixing (la prevalencia media diaria del uso de carbapenemes y ciprofloxacino dobló a la registrada para el uso de las cefalosporinas antipseudomónicas y la piperacilina/ tazobactam) y un case-mix diferentes (mayor uso de corticoides, exposición antibiótica previa e ingresos por neumonía comunitaria grave en el periodo de rotación

antibiótica con respecto al periodo de Mixing) podrían justificar la discrepancia con los resultados obtenidos en el presente estudio.

En el presente estudio, aunque durante el periodo de Mixing se redujo la incidencia global de infección y colonización por *Acinetobacter baumannii* a niveles similares a los objetivados durante el periodo Paciente-específico, no se logró controlar el porcentaje de cepas resistentes a carbapenemes (ABRC). Quizá, el incremento de un 18% en el consumo antibiótico global durante este periodo con respecto al registrado durante el periodo Paciente-específico podría justificar este hallazgo.

5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio presenta ciertas limitaciones que se detallan a continuación:

El estudio se realizó en una única área de alta presión antibiótica durante un largo periodo de tiempo lo que exige precaución a la hora de extrapolar los resultados en otros contextos.

El largo periodo de estudio (44 meses) dificulta el control de las posibles variables temporales de confusión como son las variaciones estacionales que pueden alterar el efecto de las intervenciones aplicadas.

El diseño secuencial del estudio con varias estrategias implementadas de forma consecutiva puede alterar los efectos aislados de cada intervención. Sin embargo, de acuerdo con las predicciones sobre dinámica de resistencia en sistemas abiertos formuladas por diversos modelos matemáticos¹⁶⁴ la sustitución de cepas resistentes está determinada por el ritmo de nuevas admisiones. Debido al breve tiempo de estancia media en la UCI donde se realizó el estudio (1 semana), se asumió que el remplazo completo de la población de la UCI era posible en el plazo 4 semanas. Con el objetivo de paliar las posibles alteraciones que la implementación secuencial de diferentes estrategias antibióticas pudiera tener sobre la dinámica de resistencia en la UCI donde se realizó el estudio, se evaluó el efecto sobre la colonización e infección de cada una de las estrategias desde 30 días tras su inicio hasta 30 días después de su finalización.

La selección de pacientes admitidos “case-mix” experimentó variaciones durante el estudio con un aumento en porcentaje de pacientes con traumatismo craneoencefálico durante los periodos de Restricción y Mixing. Este hecho podría haber alterado la ecología de los episodios responsables de NAVM durante estos periodos, dado que el *Staphylococcus aureus* se ha descrito como el principal agente etiológico de las neumonías en pacientes comatosos

¹⁷⁷. Sin embargo, no se detectaron cambios significativos en la incidencia de Gram positivos durante los dos últimos periodos de estudio.

Otros autores describieron la implementación de políticas de control de infección como campañas de educación¹³⁹ y lavado de manos con soluciones alcoholicas¹³¹ paralelamente a la aplicación de estrategias de control antibiótico. En el presente estudio, aunque el índice de ocupación y el ratio enfermera/paciente permanecieron estables y no se detectaron variaciones en practicas de control de la infección como el lavado de manos, se implemento una estrategia de manejo de los catéteres venosos centrales durante el periodo de Restricción antibiótica¹⁷⁸ como respuesta al incremento en la incidencia de bacteriemias nosocomiales primarias en el periodo anterior. Los efectos de este programa de control de la infección pudieran haber contribuido a la reducción de la BNP durante los periodos de Restricción y Mixing, así como al control de microorganismos resistentes en ambos periodos.

La concurrencia intencionada o no de otras intervenciones de control antibiótico puede diluir el efecto de las estrategias evaluadas sobre la resistencia microbiana. Así, en el presente estudio, el aumento de un 6% y un 18% del consumo antibiótico registrado durante los periodos de Priorización y Mixing podrían justificar parcialmente los resultados microbiológicos observados durante estos periodos. Hallazgos similares han sido descritos en otros estudios de secuenciación antibiótica que se han asociado con aumentos globales en el consumo antimicrobiano.^{119 145}

En el presente estudio, se evaluó el impacto clínico y microbiológico global de cuatro estrategias de prescripción antibiótica cuya aplicación se limitó al tratamiento empírico de aquellos pacientes con sospecha de NAVM. Sin embargo, la NAVM es la infección nosocomial mas frecuente en las unidades de cuidados intensivos siendo las responsables del mayor porcentaje de consumo antibiótico.¹⁷⁹ En nuestra serie, más de las dos terceras partes del consumo antibiótico global (71%) fue destinado al tratamiento de la NAVM

Finalmente, los cerca de 3000 de pacientes incluidos en el estudio evaluados no hicieron posible la realizaron de cultivos de seguimiento de colonización de forma rutinaria, ni la caracterización genotípica de las cepas aisladas. Por el mismo motivo, solo se analizó la susceptibilidad bacteriana en la primera muestra positiva registrada en cada paciente considerándose como colonización aquellas muestras clínicas obtenidas en el caso de sospecha de infección clínica que posteriormente no se confirmó. Esta es sin duda una limitación importante de este estudio.

6. CONCLUSIONES

1. La aplicación de diferentes estrategias de prescripción antibiótica para el tratamiento empírico de la NAVM se tradujo en pautas diferenciadas de heterogeneidad antibiótica. La priorización y restricción del uso de antimicrobianos determinó una utilización homogénea de los antibióticos. La pauta de prescripción antibiótica durante los periodos Paciente-específico y Mixing consiguió una distribución diversificada del arsenal antimicrobiano en uso (mayor heterogeneidad).

2. No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de tratamiento empírico inapropiado ni en el porcentaje de modificación antibiótica posterior entre las diferentes estrategias antibióticas evaluadas.

3. La administración de antibioterapia empírica para la NAVM siguiendo la implementación de protocolos (periodos de Priorización, Restricción y Mixing) no demostró beneficio alguno en la colonización por microorganismos resistentes ni en la incidencia de infección nosocomial con respecto a una pauta de prescripción antibiótica basada en el paciente (periodo Paciente-específico).

4. Las estrategias antibióticas más homogéneas facilitaron la colonización/infección por microorganismos resistentes. La priorización antibiótica facilitó la colonización e infección por cepas resistentes de enterobacterias y *Acinetobacter baumannii* (ABRC). La restricción selectiva de antibióticos logro controlar la colonización e infección por enterobacterias resistentes así como la infección por ABRC. Sin embargo, la colonización por ABRC continuó siendo superior al del periodo Paciente-específico además de incrementarse la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*.

5. El patrón de utilización antibiótica conseguido durante el periodo de Mixing facilitó la colonización e infección por enterobacterias y la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* aunque sin incrementos significativos en la incidencia de cepas resistentes. Aunque redujo la colonización e infección por *Acinetobacter baumannii* a niveles similares a los registrados durante el periodo Paciente-específico, no logro controlar el porcentaje de cepas resistentes (ABRC).

6. En áreas de alta presión antibiótica, las pautas de prescripción que faciliten la heterogeneidad en el uso antimicrobiano son las más adecuadas para prevenir la aparición de microorganismos resistentes. Dichas pautas deberán individualizarse a las características particulares de cada paciente.

7. ABREVIATURAS

3g	Tercera generación
4g	Cuarta generación
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
ABRC	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistentes a carbapenem
ADM	Admisiones
AG	Aminoglucósidos
a_i	Proporción de uso real de un antibiótico dado
AMK	Amikacina
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area bajo la curva
BAL	Lavado broncoalveolar
BGN	Bacilos Gram negativos
b_i	Proporción de uso de un antibiótico dado en una situación hipotética de heterogeneidad perfecta
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
BN	Bacteriemia nosocomial
BNP	Bacteriemia nosocomial primaria
BNS	Bacteriemia nosocomial secundaria
CAZ	Ceftazidima
CBP	Carbapenemes antipseudomonicos
CDC	Center for Disease Control
CEF	Cefalosporinas
CEP	Cefalosporinas antipseudomónicas
CGP	Cocos Gram positivos
CIM	Concentracion Inhibitoria Minima

CL	Clindamicina
Cmax	Concentración máxima conseguida con una sola dosis
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
CPM	Cefpirome
CTX	Ceftriaxona
CVC	Catéter Venoso Central
DDD	Defined Daily Dose
DDP	Dosis Diaria Prescrita
DS	Diferencia significativa
dx	Diagnóstico
ECC	<i>Enterococcus</i>
ENVIN-UCI	Estudio de vigilancia de infección nosocomial en Unidades de cuidados intensivos
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERG	<i>Enterococcus</i> resistente a glicopeptidos
ERV	<i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina
FEP	Cefepime
FQ	Fluoroquinolonas
g	gramos
GCS	Glasgow Coma Score
GEN	Gentamicina
h	horas
IC	Intervalo de confianza
IHA	Índice de Heterogeneidad Antibiótica
IN	Infección nosocomial
IPM	Imipenem

KP	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
M.	microorganismos
mg	miligramos
Mixing	Periodo de Mixing
ml	mililitro
mm3	milímetros cúbicos
n	número de antibióticos
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica
NCCLS	The National Committee for Clinical Laboratory Standards
NO CB	Ciclo de restricción de carbapenemes antipseudomónicos
NO CEP	Ciclo de restricción de cefalosporinas antipseudomónicas
NO P/T	Ciclo de restricción de piperacilin/tazobactam
NR	No reportado
°C	grados centígrados
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
P. CEP	Ciclo de priorización de cefalosporinas antipseudomónicas
P. P/T	Ciclo de priorización de piperacilin/tazobactam
P.CB	Ciclo de priorización de carbapenemes antipseudomónicos
PB	Periodo basal
PC	Perfusión continua
PEN	Penicilinas
PRIORIZACION	Periodo de Priorización antibiótica
<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PTE-ESPECÍFICO	Periodo Paciente-específico
Q	Ciprofloxacino

QU	Quinolonas
Qx	Quirúrgica
R	Resistente
RESTRICCION	Periodo de Restricción antibiótica
RR	Riesgo Relativo
SAOR	<i>Staphylococcus aureus oxacilin-resistente</i>
SAOS	<i>Staphylococcus aureus oxacilin-sensible</i>
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido
<i>spp</i>	<i>especies</i>
<i>Staph.</i>	<i>Staphylococcus</i>
t	tiempo
TOB	Tobramicina
TZP	Piperacilin/Tazobactam
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UFC	Unidad Formadora de Colonias
VAN	Vancomicina
VM	Ventilación mecánica
χ	Chi

8. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL

1. Sandiumenge A, Diaz E, Rodríguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, Rue M, Rello J. Impacto of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemot* 2006; 57: 1197-1204.
2. Sandiumenge A. Rello J. Rotación cíclica de antibioticos ¿Es oro todo lo que reluce? *Enferm Infecc y Microbiol Clin*.2003;21: 93-100.
3. Alberto Sandiumenge, Emili Diaz, Maria Bodi, Jordi Rello. The Tarragona strategy. A patient-based approach for treating ventilator associated pneumonia. *Intens Care Med* 2003; 29: 876-83.
4. Sandiumenge A. Chapter 14. “Methods for implementing antibiotic control in the Intensive Care Medicine” in Infectious Diseases in Critical Care. Rello J, Rodriguez A Eds, Berlin, Springer Editorial 2006. pp 159-166

9. BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Kollef MH, Fraser V. Antibiotic resistance in the intensive care setting. *Ann Intern Med* 2001;134:298-314.
- ² Harbarth S, Pittet D, MRSA: a European currency of infection control. *QJM* 1998;91:519-21.
- ³ Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, y col. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Med Intensiva* 2007; 31(1):6-17.
- ⁴ Weinstein RA: Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:416-20.
- ⁵ Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, y col. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999; 27: 887-92.
- ⁶ Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, y col. The role of understaffing in central venous catheter associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:150-8.
- ⁷ Trouillet JL, Chastre J, Vaugnat A, y col. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 531-9.
- ⁸ Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, y col. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999; 281:517-23.
- ⁹ Alfieri N, Ramotar K, Armstrong P, y col. Two consecutive outbreaks of *Stenotrophomonas maltophilia* (*Xanthomonas maltophilia*) in an intensive care unit defined by restriction fragment-length polymorphism typing. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20: 553-6.
- ¹⁰ McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033-48.
- ¹¹ Shales DM, Gerdin DN, John JF, y col. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25:584-99.
- ¹² Fishman J. Programmatic role of the infectious disease physician in controlling antimicrobial cost in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24:471-85.
- ¹³ Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, y col. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995; 274:639-42.
- ¹⁴ www.semicyuc.org/grupos/infecciosas/docs/ENVIN-UCI-INFORME2005.pdf
- ¹⁵ Ascar JF. Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl): S17-8.
- ¹⁶ Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42(suppl 2):S82-9.
- ¹⁷ Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, y col. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 1999; 159:1127-32.
- ¹⁸ Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, y col. Extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-71.
- ¹⁹ Paterson DL, Ko VX, Von Gottberg A, y col. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: implications of production of extended-spectrum b-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31-7.

-
- ²⁰ Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, y col.: Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: Importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1306-11.
- ²¹ Kang CI, Kim SH, Park WB y col.: Blood stream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: Risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:760-6.
- ²² Cosgrove SE, Sakolas G, Perneceovich EN, y col. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible staphylococcus aureus bacteraemia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53-9.
- ²³ Zahar JR, Cech C, Tafflet M, y col. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis* 2005; 41:1224-31.
- ²⁴ Diaz Grandados CA, Zimmer SM, Klein M, y col. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:327-33.
- ²⁵ Linden P, Pasculle A, Manez R, y col.: Differences in outcomes for patients with bacteraemia due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium or vancomycin-susceptible E. faecium. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 663-70.
- ²⁶ Rello J, Torres A, Ricart M, y col. Ventilator-associated pneumonia by Staphylococcus aureus. Comparison of methicillin-resistant and methicillin –sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 150:1545-9.
- ²⁷ Bjorkman J, Andersson DI. The cost of antibiotic resistance from a bacterial perspective. *Drug Resist Updat*. 2000; 3:237-45.
- ²⁸ Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, y col. Comparison of community-and health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. *JAMA* 2003; 290:2976-84.
- ²⁹ Rello J, Jubert P, Valles J y col. Evaluation of outcome for intubated patients with Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis* 1996; 23:973-8.
- ³⁰ Fagon JY, Chastre J, Hance AJ y col. Nosocomial pneumonia in ventilated patient: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281-8.
- ³¹ Gentry CA, Rodvold KA, Vovak RM, y col. Retrospective evaluation of therapies for Staphylococcus aureus endocarditis. *Pharmacotherapy* 1997; 17:990-7.
- ³² Levin AS, Barone AA, Penco J, y col. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1008-11.
- ³³ Rodman DP, McKnight JT, Rogers T, y col. The appropriateness of initial vancomycin dosing. *J Fam Pract* 1994;38:473-7.
- ³⁴ Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, y col. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteraemia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1418-23.
- ³⁵ Harris A, Torres-Viea C, Venkataraman L, y col. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1128-33.
- ³⁶ Kollef MH, Sherman G, Ward S, y col. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *CHEST* 1999; 115:462-74.
- ³⁷ Alvarez-Lerma F. ICU-Acquired Pneumonia study group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22: 387-94.
- ³⁸ Montravers P, Gauzit R, Muller C, y col. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intrabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 486-94.

-
- ³⁹ Valles J, Rello J, Ochagavia A, for the Spanish Collaborative Group of infections in Intensive Care Units of Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Community-acquired Bloodstream Infection in critically ill adult patients: Impact of Shock and Inappropriate Antibiotic Therapy on Survival. *CHEST* 2003; 123:1615-24.
- ⁴⁰ Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A y col. Impact of Adequate Empirical Antibiotic Therapy on the Outcome of Patients Admitted to the Intensive care Unit with Sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2742-52.
- ⁴¹ Kollef MH, Ward S: The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: Implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *CHEST* 1998; 113: 462-74.
- ⁴² Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, y col.: Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *CHEST* 1997; 111: 676-85.
- ⁴³ Rello J, Gallego M, Mariscal D y col. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200.
- ⁴⁴ MacKenzie FM, Struelens KJ; Towner KM and Gould IM on behalf of the ARPAC Steering Group and the ARPAC Consensus Conference Participants. Report of the consensus Conference on Antibiotic Resistance, Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol and Infect* 2005; 11: 937-54.
- ⁴⁵ Jarvis WR: Handwashing: The Semmelweis lesson forgotten? *LANCET* 1994; 344: 1311-12.
- ⁴⁶ Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, y col.: A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of glove use alone on acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit. *Ann Intern Med* 1996; 125: 448-56.
- ⁴⁷ Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health Care Settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the ICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 1-44.
- ⁴⁸ Pittet D, Mourrouga P, Perneger TV: Compliance with hand washing in a teaching hospital. *Ann Intern Med* 1999; 130: 126-30.
- ⁴⁹ Zaragoza M, Salles M, Gomez J, y col.: Hand washing with soap or alcoholic solutions? A randomized clinical trial of its effectiveness. *Am J Infect Control* 1999; 27: 258-61.
- ⁵⁰ Joiner GA, Salisbury D, Bollin GE: Utilizing quality assurance as a tool for reducing the risk of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Am J Medical Quality* 1996; 11: 100-3.
- ⁵¹ Eggimann P, Harbarth S, Cosnantin MN y col.: Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *LANCET* 2000; 355: 1864-8.
- ⁵² Thoren J-B, Kaelin RM, Jolliet P, y col.: Influence of the Quality of Nursing on the Duration of Weaning From Mechanical Ventilation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Crit Care Med* 1995; 23: 1807-15.
- ⁵³ Darouiche RO; Raad II; Heard SO, y col.: A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *N Engl J Med* 1999;340:1-8.
- ⁵⁴ Rello J, Kollef M, Diaz E, Sandiumenge A, y col. Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silver-coated endotracheal tube in a randomized multiple-centre feasibility study. *Crit Care Med*. 2006;34(11):2766-72.
- ⁵⁵ Shinefield H, Black S, Fattom A, y col.: Use of a Staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving haemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 491-6.
- ⁵⁶ Spellberg B, Power JH, Brass EP, y col. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004 38; 1279-86.

-
- ⁵⁷ Cook PP, Catrou PG, Christie JD, y col.: reduction in broad spectrum antibiotic use is associated with no improvement in hospital antibiogram. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 853-9.
- ⁵⁸ Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, y col. Infectious Diseases Society of America and the Society of Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-177.
- ⁵⁹ MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:638-56.
- ⁶⁰ Ramsay C, Brown E, Hartman G, y col. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:764-71.
- ⁶¹ Zillich A, Sutherland J, Wilson S, y col. Antimicrobial use control measures to prevent and control antimicrobial resistance in US Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006, 27: 1088-95.
- ⁶² Gonzales R, Malone DC; Maselli JH, y col. Excessive antibiotic use for acute respiratory infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2001;33:757-62.
- ⁶³ Wunderink RC. A long a winding road. *Crit Care Med*. 2004;32:1007-9.
- ⁶⁴ Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2006; 42:1746-71.
- ⁶⁵ Rello J, Mallol J. Optimal therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: what is the best dosing regimen?. *CHEST*. 2006;130:938-40.
- ⁶⁶ Rello J, Jubert J, Valles J. Evaluation of outcome in intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1996;23:973-78.
- ⁶⁷ Baddour LM, Yu VL, Klugman KP y col. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteraemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:440-4.
- ⁶⁸ Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1837-42.
- ⁶⁹ Lujan M, Gallego M, Rello J. Optimal therapy for severe pneumococcal community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:971-80.
- ⁷⁰ Sandiumenge A. Methods for implementing antibiotic control in the Intensive Care Medicine. “ *Infectious Diseases in Critical Care*” Berlin, Springer Editorial 2006; 159-166.
- ⁷¹ Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients. A review of Pathophysiological Conditions Responsible for Altered Disposition and Pharmacokinetic Variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1009-34.
- ⁷² Lugo G, Castañeda-Hernandez G. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetics variability of amikacin in critically ill patient with sepsis. *Crit Care Med* 1997; 25: 806-11.
- ⁷³ Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*. 2002; 30:134-44.
- ⁷⁴ Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, y col. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:497-504.

-
- ⁷⁵ Ross GH, Wright DH, Hovde LB y col. Fluoroquinolone resistance in anaerobic bacteria following exposure to levofloxacin, tobramycin and sparfloxacin in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2136-40.
- ⁷⁶ Jauruatanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1337-9.
- ⁷⁷ Olsen KM, Rudis MI, Rebeck JA, y col. Effect of once-daily dosing vs multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med* 2004; 32:1678-82.
- ⁷⁸ Buijk SE, Mouton JW, Gyssels IC, y col. Experience with a once daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28:936-42.
- ⁷⁹ Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rational for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10.
- ⁸⁰ Gomez CM, Cordingley JJ, Palazzo MGA. Altered pharmacokinetics of ceftazidime in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1798-1802.
- ⁸¹ Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, y col. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in MRSA infection. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:352-4.
- ⁸² Roberts J, Kruger P, Paterson L, y col. Antibiotic resistance. What's dosing got to do with it). *Crit Care Med*. 2008, *In press*
- ⁸³ Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L y col. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:865-69.
- ⁸⁴ Houch PM, Bratzler DW, Nsa W, y col. Timing of Antibiotic Administration and Outcome for Medicare Patients Hospitalized with Community-acquired Pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164:637-44.
- ⁸⁵ Auburtin M, Wolf M, Charpentier J, y col. Detrimental Role of Delayed Antibiotic Administration and Penicillin-resistant Strains in Adult Intensive Care Unit Patients with Pneumococcal Meningitis: The PNEUMOREA Prospective Multicenter Study. *Crit Care Med* 2006; 34:2758-65.
- ⁸⁶ Garnacho-Montero J, Albado-Pallas T, Garnacho-Montero MC y col. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care* 2006; 10:R11.
- ⁸⁷ Kumar A, Roberts D, Wood KE, y col. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- ⁸⁸ Singh N, Rogers P, Atwood CW, y col. Short-course empiric antibiotic therapy of patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-11.
- ⁸⁹ Chastre J, Wolff M, Fagon JY, y col. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy of ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588-98.
- ⁹⁰ Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, y col. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;163:1371-5.
- ⁹¹ Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, y col. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004. 32:858-73.
- ⁹² Ibrahim E, Ward S, Sherman G, y col. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 200; 29: 1109-15.

-
- ⁹³ Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, y col. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34:1025-32.
- ⁹⁴ Niederman MS, Mandel LA, Anzueto A, y col. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
- ⁹⁵ American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies (consensus statement). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1711-25.
- ⁹⁶ Guidelines for the Management of Adults with Hospital-Acquired, Ventilator-Associated and Health – Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171: 388-416.
- ⁹⁷ Dellinger RP, Carlet JM, Masur H y col. Surviving Sepsis Campaign: guidelines for the management of severe sepsis and sepsis shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-73.
- ⁹⁸ Rello J, Paiva JA, Baraibar J, y col. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *CHEST* 2001; 120:955-70.
- ⁹⁹ Evans RS, Pestronick SL, Classen DC, y col. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998; 338:232-8.
- ¹⁰⁰ Evans RS, Classen DC, Pestotnik SK, y col. Improving empiric antibiotic selection using computer decision support. *Arch Intern Med* 1994; 154:878-84.
- ¹⁰¹ Pestronik SL, Classen DC, Evans RS, y col.: Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: Clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996; 124: 884-90.
- ¹⁰² South M, Starr M. A simple intervention to improve hospital antibiotic prescribing. *Med JAust* 2003;178:207-9.
- ¹⁰³ Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawacharoenporn T, y col. Effectiveness of education and antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis* 2006;42:768-75.
- ¹⁰⁴ Barclay LP, Hatton RC, Doering PL, y col. Physician's perception and knowledge of drug costs: Results of a survey. *Formulary* 1995; 22:231-3.
- ¹⁰⁵ Girotti MJ, Fodoruk S, Irving-Meek J, y col. Antibiotic hand-book and pre-printed perioperative order forms for surgical antibiotic prophylaxis: do they work? *Can J Surg* 1990;33:385-8.
- ¹⁰⁶ Everitt DE, Soumerai SB, Avorn J, y col. Changing surgical antimicrobial prophylaxis practices through education targeted at senior department leaders. *Infect. Control Hosp Epidemiol.* 1990; 11: 578-83.
- ¹⁰⁷ McGowan JE, Jr, Gerdin DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horizons* 1996;4:370-6.
- ¹⁰⁸ McGowan JE, Finland M. Usage of antibiotics in a general hospital: effects of requiring justification. *J. Infect Dis* 1974; 130: 165-8.
- ¹⁰⁹ Craig WA, Uman WR, Shaw V, y col. Hospital use of antimicrobial drugs. Survey at 19 hospitals and results of antimicrobial control program. *Ann Intern Med.* 1978;89:793-5.
- ¹¹⁰ White A, Atmar R, Wilson T, y col. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997; 25:230-9.
- ¹¹¹ Burke JP. Antibiotic resistance-squeezing the Balloon ¿. *JAMA* 280:1270-1.
- ¹¹² Du B, Chen D, Liu D, y col. Restriction of third-generation cephalosporin use decreases infection-related mortality. *Crit Care Med* 2003; 31: 1088-93.

-
- ¹¹³ Rahal JJ, Urban C, Horn D, y col. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;1233-7.
- ¹¹⁴ Friedrich L, White R, Bosso J. Impact of use of multiple antimicrobials on changes in susceptibility of Gram negative aerobes. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1017-24.
- ¹¹⁵ May AK, Melton SM, McGwin G, y col. Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broad-spectrum cephalosporin use in trauma and burn intensive care unit. *Shock* 2000 14:259-64.
- ¹¹⁶ Quale J, Landman D, Taurina G, y col. . Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin *enterococci*. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1020-5.
- ¹¹⁷ Ma MY, Godstein EF; Friedman MH, y col. Resistance of gram-negative bacilli as related to hospital use of antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24:347-52.
- ¹¹⁸ Bergstrom C, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *PNAS* 2004; 36:13285-90.
- ¹¹⁹ Van Loon H, Vriens M, Trolstra A, y col. Antibiotic rotation and development of Gram negative antibiotic resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171: 480-7.
- ¹²⁰ Damas P, Canivet JL, Ledoux D, y col. Selection of resistance during sequential use of preferential antibiotic classes. *Intensive Care Med* 2006; 32: 67-74.
- ¹²¹ Kollef MH, Vlasnik J, Shrpless L, y col. Scheduled change of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1040-8.
- ¹²² Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, y col. Adquisition of Vancomycin-Resistant *Enterococci* during Scheduled Antimicrobial Rotation in an Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 151-7.
- ¹²³ Schentag JJ. The results of a targeted pharmacy intervention program. *Clin Thor* 1993; 15: 29-36.
- ¹²⁴ Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, y col. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996; 23:118-24.
- ¹²⁵ Landman D, Chockalingam M, Quale J. Reduction in the incidence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Ceftazidime-Resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a Hospital Antibiotic Formulary. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1062-6.
- ¹²⁶ Lan CK, Hsueh PR, Wong WW, y col. Association of antibiotic utilization measures and reduced incidence of infections with extended-spectrum betalactamase-producing organism. *J. Microbiol. Immunol Infect* 2003; 36:182-6.
- ¹²⁷ Bantar C, Vesco E, Heft C, y col. Replacement of Broad-spectrum Cephalosporins by Piperacillin-Tazobactam: Impact on Sustained High Rates of Bacterial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:392-5.
- ¹²⁸ King JW, White MC, Todd JR, y col. Alterations in the microbial flora and in the incidence of bacteraemia at a university hospital after adoption of amikacin as the sole formulary aminoglycoside. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 908-15.
- ¹²⁹ Hammond JM, Potgeiter PD, Forder AA, y col. Influence of amikacin as the primary aminoglycoside on bacterial isolates in the intensive car Unit. *Crit Care Med* 1990; 18: 607-10.
- ¹³⁰ Peña C, Pujol M, Ardanuy C, y col. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum b-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:53-8.
- ¹³¹ Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, y col. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29: 1101-8.

-
- ¹³² Hughes MG, Evans HL, Chong W, y col. Effect of an intensive care unit rotating empiric antibiotic schedule on the development of hospital-acquired infections on the non-intensive care unit ward. *Crit Care Med* 2004; 32: 53-60.
- ¹³³ Dominguez EA, Smith TL, Reed E, y col. A pilot study of antibiotic cycling in a haematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: S4-S8.
- ¹³⁴ Sandiumenge A, Rello J. Cyclic rotation of antibiotics. Is all that glitters gold? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:93-100.
- ¹³⁵ Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, y col. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1991; 31: 1284-90.
- ¹³⁶ Kollef MH, Ward S, Sherman, y col. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000; 28: 3456-64.
- ¹³⁷ Gruson D, Hibert G, Vargas F, y col. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 837-43.
- ¹³⁸ Gruson D, Hilbert G, Vargas F, y col. Strategy of antibiotic rotation: Long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31: 1908-14.
- ¹³⁹ Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, y col. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. On a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimic Chemotherapy* 1999; 43: 261-6.
- ¹⁴⁰ Moss W, Beers C, Johnson E, y col. Pilot study of antibiotic cycling in a paediatric intensive care. *Crit Care Med* 2002; 30: 1877-88.
- ¹⁴¹ Toltzis P, Dul M, Huyen C, y col. The Effect of Antibiotic Rotation on Colonization with antibiotic-resistant bacilli in a Neonatal. *Intensive Care Unit. Paediatrics* 2002; 110: 707-711.
- ¹⁴² Warren D, Hill H, Merz L, y col. Cycling empirical antimicrobial agents to prevent emergence of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 2450-6.
- ¹⁴³ Merz L, Warren D, Kollef M, y col. Effects of Antibiotic Cycling Program on Antibiotic Prescribing Practice in an Intensive Care Unit. *Antimicrob Agents and Chemother* 2004; 48: 2861-5.
- ¹⁴⁴ Merz L, Warren D, Kollef M, y col. The impact of an Antibiotic Cycling Program on Empirical Therapy for Gram-Negative Infections. *CHEST* 2006; 130: 1672-8.
- ¹⁴⁵ Bruno-Murtha L, Bruschi J, Bor D, y col. A pilot study of antibiotic cycling in the community hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 81-7.
- ¹⁴⁶ Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, y col. Impact of diversity of antibiotic use on development of antimicrobial resistance. *J. Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1197-203.
- ¹⁴⁷ Martinez JA, Nicolas JM, Marco F, y col. Comparison of antimicrobial cycling and Mixing strategies in two medical intensive care units. *Crit Care Med* 2006; 34: 329-36.
- ¹⁴⁸ Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, y col. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 2183-9.
- ¹⁴⁹ Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, y col. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *CHEST* 2006; 129: 1210-18.
- ¹⁵⁰ Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, y col. and the ADANN study group. Empiric broad spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10

-
- ¹⁵¹ Aoun M, Crokaert F, Paemans M, y col. Imipenem versus targeted therapy in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 263-70.
- ¹⁵² Namias N, Harvill S, Ball S, y col. Empiric Therapy of sepsis in the surgical Intensive Care Unit with Broad-Spectrum Antibiotics for 72 hours. Does not lead to the emergence of resistant bacteria. *J Trauma Injury Infect Crit Care*. 1998; 45: 887-91.
- ¹⁵³ Leone M, Bourgoin A, Cambon S, y col. Empirical Antimicrobial Therapy of Septic Shock Patients: Adequacy and Impact on the Outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:462-7.
- ¹⁵⁴ Leone M, Garcin F, Bouvenot J y col. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med*. 2007 ;35:379-85.
- ¹⁵⁵ Harris AD, Lautenbach E, Perencevich E. A systematic review of quasi-experimental study designs in the fields of infection control and antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 77-82.
- ¹⁵⁶ www.whooc.no/atcddd
- ¹⁵⁷ Bonten M, Slaughter S, Ambergen A y col. The role of “colonization pressure” in the spread of vancomycin-resistant *enterococci*: an important infection control variable. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1127-32.
- ¹⁵⁸ Nijssen S, Bootsma M, Bonten M. Potential Confounding in Evaluating Infection-Control Interventions in Hospital Settings: Changing Antibiotic Prescription. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 616-23.
- ¹⁵⁹ Roethlisberger FH, Dickinson WJ. Management and the worker. Cambridge MA: *Harvard University Press*, 1939.
- ¹⁶⁰ Wagner AK, Soumerai S, Zhang F, y col. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J of Clin Pharm and Therapeutics* 2002; 27:299-309.
- ¹⁶¹ Ramsay C, Brown E, Hartman G, and the BSA/HIS Working Party on Optimization of Antibiotic Prescribing in Hospitals. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J of Antimicrob Chemother*. 2003; 52: 764-71.
- ¹⁶² Austin DA, Bonten MJM, Slaughter S, y col. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care hospital settings: transmission dynamics, persistence and the impact of infection control programs. *PNAS* 1999; 96: 6908-13.
- ¹⁶³ Lipstich M, Bergstrom C, Levin B. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: Paradoxes and prescriptions. *PNAS* 2000; 97: 1938-43.
- ¹⁶⁴ Bonten M, Austin D, Lipsitch M. Understanding the Spread of Antibiotic Resistant Pathogens in Hospitals: Mathematical Models as Tools for Control. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1739-46.
- ¹⁶⁵ Bodi M, Ardanuy C, Olona M, y col. Therapy for ventilator-associated pneumonia: the Tarragona Strategy. *Clin Microbiol Infect* 2002; 7: 32-3.
- ¹⁶⁶ Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M, y col. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of “The Tarragona Strategy”. *Intensive Care Med* 2003; 29: 876-83.
- ¹⁶⁷ Vidaur L, Rodriguez A, Rello J. Antibiotic therapy for sepsis, severe sepsis, and septic shock: The “Tarragona” Strategy: 2004 *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin Springer.2004: 229-241.
- ¹⁶⁸ <http://www.le.ac.uk/biology/gat/virtualfc/Stats/peterson.htm>
- ¹⁶⁹ Garner JS, y col. CDC definitions for nosocomial infections: *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. St Louis: Mosby. 1996: -1-20.

¹⁷⁰ Maseda H, Yoneyama H, Nakae T. Assignment of the substrate-selective subunits of the MexEF-OprN multidrug efflux pump of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:658-64.

¹⁷¹ Cunha BA. The prevention of aminoglycoside resistance by the use of amikacin as the primary hospital aminoglycoside. *Adv. Ther* 1987;4:33-9.

¹⁷² *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Sep 27-30; 42: abstract no. O-1002.

¹⁷³ Rello J, Sa-Borges M, Correa H, y col. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:608-13.

¹⁷⁴ Bonhoeffer S, Lipstich M, Levin BR. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *PNAS* 1997, 12106 -11.

¹⁷⁵ Kenneth S. Meyer, Carl Urban, y col. Nosocomial Outbreak of *Klebsiella* Infection Resistant to Late-Generation Cephalosporins. *Ann Intern Med*, Sep 1993; 119: 353 - 8.

¹⁷⁶ Enne VI, Livmore DM, Stephens P, y col. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *LANCET* 2001; 357:1325-8.

¹⁷⁷ Rello J, Ausina V, Castella J, y col. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients with ventilator-associated pneumonia. *CHEST* 1992; 102: 525-9.

¹⁷⁸ L. Angera Saperas, M. Aragones Mestre, M. March Jardi, y col. Nueva estrategia de actuación en los accesos venosos centrales y su influencia en bacteriemias. *Enf Intensiva*. 2004, 15:11-6

¹⁷⁹ Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA y col. Indications for antibiotic use in ICU patients: one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:527-35

10. ANEXOS

Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance

Alberto Sandiumenge^{1*}, Emili Diaz¹, Alejandro Rodriguez¹, Loreto Vidaur¹, Laura Canadell²,
Montserrat Olona³, Montserrat Rue⁴ and Jordi Rello¹

¹Critical Care Department, Joan XXIII University Hospital, University Rovira i Virgili/Institut Pere Virgili, Tarragona 43007, Spain; ²Pharmacy Department, Joan XXIII University Hospital, University Rovira i Virgili/Institut Pere Virgili, Tarragona 43007, Spain; ³Epidemiology Department, Joan XXIII University Hospital, University Rovira i Virgili/Institut Pere Virgili, Tarragona 43007, Spain; ⁴Catalan Health Department, Lleida 25005, Spain

Received 4 November 2005; returned 25 January 2006; revised 21 February 2006; accepted 1 March 2006

Objectives: To evaluate the impact of different antibiotic strategies on acquisition of resistant micro-organisms.

Methods: A prospective study was conducted over a 44 month period in a single ICU. Four empirical antibiotic strategies for ventilator-associated pneumonia (VAP) were sequentially implemented. Over the initial 10 months, patient-specific antibiotic therapy was prescribed; then, 4 month periods of prioritization or restriction rotation cycles of various antimicrobial agents were implemented for a total of 24 months; and, finally, during the last 10 months (mixing period) the first-line antibiotic for VAP was changed following a pre-established schedule to ensure maximum heterogeneity. Antibiotic consumption was closely monitored every month, and antimicrobial resistance patterns were regularly assessed. Antimicrobial heterogeneity was estimated using a modified Peterson index (AHI) measuring the ratios for the five most used antibiotics. Colonization by targeted microorganisms and susceptibility patterns were compared with the patient-specific period.

Results: Higher diversity of antibiotic prescription was obtained during patient-specific therapy (AHI = 0.93) or mixing periods (AHI = 0.95) than during prioritization (AHI = 0.70) or restriction periods (AHI = 0.68). High homogeneity was associated with increases in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CR-Ab) [relative risk (RR) 15.5; 95%CI 5.5–42.8], extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae (RR 4.2; 95%CI 1.9–9.3) and *Enterococcus faecalis* (RR 1.7; 95%CI 1.1–2.9). During the restriction period, incidence of ESBL-producing Enterobacteriaceae and *E. faecalis* returned to patient-specific rates but CR-Ab remained higher.

Conclusions: Antibiotic prescription patterns balancing the use of different antimicrobials should be promoted to reduce the selection pressure that aids the development of resistance.

Keywords: antibiotic heterogeneity, ventilator-associated pneumonia, antibiotic rotation, cycling antibiotics, antimicrobial mixing

Introduction

Multiresistant pathogens have settled in our institutions, increasing mortality, morbidity and patient length-of-stay.¹ Antimicrobial use has been related to the development of antimicrobial resistance.² This suggests that reducing antimicrobial use would bring down resistance, but unfortunately reducing the

total antibiotic use in hospitals is difficult and not always efficient.³ In recent years efforts have focused on rationalizing the management of the available antimicrobial armoury rather than on reducing its total use.^{4,5} Mathematical models have shown that heterogeneous antibiotic use, defined as a balanced use of the different antimicrobials available, is the most likely

*Corresponding author. Tel: +34-977295818; Fax: +34-977295878; E-mail: asandiumenge@yahoo.com

way of reducing the selection pressure that leads to antibiotic resistance.^{6,7} To date, little clinical information is available for the comparison of homogeneous and heterogeneous antibiotic policies. Our study hypothesis was that the best protection against the development of resistant pathogens in the ICU is provided by heterogeneous antibiotic use. To quantify the degree of heterogeneity of our antimicrobial prescription pattern, we hypothesized an ideal heterogeneous situation in which all the major antimicrobials were prescribed in equal proportions. For each study period, antimicrobial use was compared with this hypothetical situation using an antibiotic index. The aim was to compare the impact of heterogeneous and homogeneous antibiotic regimens on the incidence rate of resistant microorganisms and their susceptibility patterns in a medical-surgical ICU.

Patients and methods

Study design

During a 44 month period (March 2000–Oct 2003) a prospective cohort trial was conducted to compare the clinical impact of four different antibiotic strategies on microbiological ecology. The study was approved by the local ethics committee and the requirement for informed consent was waived.

Study patients and setting

This study was conducted in a 14 bed medical-surgical ICU, the only ICU in a 400 bed teaching hospital, where each patient was housed in a separate room. The nurse-to-patient ratio was 1:3 and the occupancy rate varied from 70 to 80% in the 2 years previous to the study. The ICU was staffed by seven full-time attending board-certified critical care physicians and three supervised residents. All patients admitted to the ICU for more than 48 h over the study period were eligible for the study. Exclusion criteria included patients aged below 18 years or patients who were severely immunocompromised (conditions such as AIDS, chemotherapy and haematological tumour that required specific empirical antibiotic regimens covering opportunistic pathogens). All patients who entered the study were followed prospectively until ICU discharge or death.

Interventions

Four consecutive time periods were established on the basis of the different antimicrobial strategies used for the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP). During the first 10 months, patients with suspected VAP received empirical antibiotic treatment according to a patient-specific strategy. Multiple antibiotic choices were allowed and the regimen was chosen on the basis of length of hospitalization and recent antibiotic exposure.

During the next 24 months, three antimicrobial groups (antipseudomonal carbapenems, anti-pseudomonal cephalosporins and piperacillin/tazobactam) were alternated for the empirical treatment of VAP in pre-determined 4 month cycles. In the first 12 months, 4 month prioritization cycles were implemented in the following order: antipseudomonal carbapenems, antipseudomonal cephalosporins and piperacillin/tazobactam. During the subsequent 12 months the same antibiotics were restricted in 4 month cycles but in the reverse order: first piperacillin/tazobactam, then antipseudomonal cephalosporins and then antipseudomonal carbapenems. Aminoglycosides or ciprofloxacin were added to the antibiotic regimen if the presence of *Pseudomonas aeruginosa* was anticipated (for instance, in late-onset pneumonia).

During the last 10 months (the mixing period) the first-line antibiotic for VAP was changed in consecutive patients following a pre-established schedule (antipseudomonal carbapenems → ciprofloxacin → clindamycin + antipseudomonal cephalosporins → piperacillin/tazobactam → ... antipseudomonal carbapenems) to ensure that antibiotic use was distributed equally among patients.

The clinical approach to patients with suspected VAP in our ICU has been summarized previously.^{8–10} Empirical antibiotic therapy was started only after diagnostic procedures were performed, in accordance with the antimicrobial regimen defined for each period and narrowing the spectrum as culture results identified the causative organism and its susceptibility.

Antimicrobial prioritization and restriction rotation cycles were scheduled to last 4 months each in order to maximize the potential beneficial effects of rapid cycling periods postulated by mathematical models.⁷ The antimicrobial rotation sequence was designed to circumvent the resistance mechanisms that pathogens were likely to have developed after the previous antibiotic exposure. Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) antibiotics were not prescribed empirically due to the low prevalence (<5%) in our ICU. Protocol deviations were allowed if a known allergy to the scheduled antibiotic, exposure to it within the previous 15 days or isolation of a pathogen non-susceptible to it was reported. Infection control practices were implemented following CDC guidelines.¹¹ In 2002, during the course of the study an educational programme was implemented, including an update in the protocol for the management of central venous catheters.¹²

Study definitions

The definition of VAP and information regarding diagnostic procedures have been reported elsewhere.^{8,13} CDC criteria were used to define other nosocomial infectious events.¹⁴ Infections were considered to be nosocomial in origin if they were not present or suspected on admission. Infectious episodes in the same patient were analysed as independent events if they were separated by an interval of 72 h. Antibiotic use was expressed in prescribed daily doses (PDDs), defined as the ratio of total grams of an antibiotic administered divided by the usual daily dose prescribed in the ICU setting for a patient with normal renal function.

P. aeruginosa, *Acinetobacter baumannii* and the Enterobacteriaceae family (including *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus* spp. and *Serratia marcescens*) were defined as resistant Gram-negative organisms. MRSA and *Enterococcus faecalis* were defined as resistant Gram-positive organisms.

Bacterial susceptibility to antibiotics was recorded only in the first sample tested positive for the targeted microorganisms. Susceptibility to the antimicrobials used for VAP empirical treatment (antipseudomonal carbapenems, antipseudomonal cephalosporins, piperacillin/tazobactam and quinolones) was tested for Gram-negative microorganisms, and susceptibility to methicillin and vancomycin was tested for *S. aureus* and *Enterococcus* sp.

Susceptibility tests were performed using a semi-automated Wider I system (Fco Soria Melguizo, Madrid, Spain) using 6W and 5W panels. For extended-spectrum β -lactamase (ESBL) detection, double diffusion discs were used with ceftazidime/ceftazidime-clavulanate and cefotaxime/cefotaxime-clavulanate Etests. For the purposes of analysis, isolates with intermediate susceptibility were considered resistant.

Study variables

The following data were prospectively collected for all patients: age, gender, severity-of-illness based on the Acute Physiology and

Antibiotic heterogeneity reduces antimicrobial resistance

Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, admission category (surgery, medicine or trauma), origin of patients (different hospital, community or another ward within the hospital), length of stay in ICU (LOS), survival.

Total antibiotic use was recorded on a monthly basis as PDD/100 ICU stays, which reflects the probability that a patient will receive a specific antibiotic during the ICU stay. An antibiotic homogeneity index (AHI) was used to quantify the degree of antibiotic homogeneity of a given period. A modified version of the Peterson homogeneity index was used:¹⁵

$$AHI = 1 - \{n/[2 \times (n - 1)]\} \times \sum (a_i - b_i)$$

where a_i is the proportion of the given antimicrobial in a hypothetical perfectly heterogeneous situation, b_i is the proportion of the given antimicrobial in the given study period and n is the number of antimicrobials considered in the equation.

Antimicrobials whose use represented more than 10% of the total antibiotic prescription during the study period were introduced in the equation.

Use of each of the antimicrobials chosen was then converted into a proportion of the selected antimicrobial group. AHI was then calculated comparing the antimicrobial use of each period with its hypothetical proportion in the case of ideally heterogeneous use. AHI assumes a value between 0 and 1, with 1 indicating complete heterogeneity. AHIs of each prioritization and restriction schedule were analysed separately and then pooled together to obtain the mean AHI for prioritization and restriction periods.

For all targeted microorganisms the incidence rate of colonization and/or infections was calculated by dividing the number of patients with a positive culture by the total number of patients admitted to the ICU from 30 days post-initiation of the intervention period until 30 days post-study finalization. Surveillance cultures to determine colonization on ICU admission were not routinely performed. Microbiological data collection was extended 1 month beyond the end of each period, on the assumption that the effects of antibiotic pressure on microbiological ecology may not occur immediately after its prescription.

Statistical analysis

Each period was compared with the patient-specific antibiotic therapy period used as the control group. Proportions were compared using the χ^2 test with Yates correction or Fisher's exact test when necessary. Means were compared using the Student's *t*-test. The Bonferroni correction was used to adjust for multiple comparisons and *P* values of <0.016 were considered significant. For each antibiotic a Poisson regression model with the dependent variable PDD and the exposure variable total days of stay was used to estimate the relative risk (RR) of antibiotic consumption in two different periods. The patient-specific period was used as the reference category, and 95% confidence intervals of the RRs were obtained. The analyses were performed using Stata software.¹⁶ The incidences of colonization/infection of each of the targeted microorganisms were compared using the RR with a 95% confidence interval.

Results

Demographic results

During the 44 months of the study, 2677 patients were prospectively evaluated (794 in the patient-specific period, 626 in the prioritization period, 568 in the restriction period and 689 in the mixing period). No significant differences were found in any of the epidemiological variables analysed between the different study periods (Table 1) except for a significant increase in the proportion of trauma patients during the mixing period ($P < 0.016$) due to the opening of a neurosurgical unit in our institution in 2002, which served as a referral centre for the area. This fact resulted in an increase in the number of patients admitted from other hospitals. Patients admitted during the mixing period were younger than those admitted during the patient-specific period ($P < 0.016$).

Antibiotic use

Table 2 details the antibiotic use during the different study periods. Total antibiotic use was similar in patient-specific and

Table 1. Epidemiological characteristics of patients included in the study

	Study periods				Overall
	patient-specific	prioritization	restriction	mixing	
ICU admission	777	614	556	674	2621
Mean age \pm SD	59.4 \pm 17.6	59.5 \pm 15.4	57.4 \pm 17.1	57.2 \pm 14.6*	58.3 \pm 16.1
Gender (male %)	70.5	72.3	69.7	72.7	71.1
APACHEII \pm SD	13.0 \pm 2.6	12.8 \pm 1.6	12.9 \pm 2.0	13.3 \pm 3.5	13.0 \pm 2.4
MV %	50	50.2	51.9	49.2	50.2
Medical patients %	66.2	69	68.4	62.6	66.4
Surgical patients %	25.6	23.8	20.0	20.8	22.5
Trauma patients %	8.2	7.2	11.6	16.6*	10.9
Patients referred from the community %	55.4	58.9	49.0	57.8	55.2
Patients referred from another hospital %	6.4	9.5	18.7*	20.0*	13.6
Patients referred from other wards within the hospital %	38.2	31.6	32.3	22.2*	31.0
Mean ICU stay \pm SD (days)	7.4 \pm 3.1	7.7 \pm 2.9	7.8 \pm 3.4	7.0 \pm 4.3	7.4 \pm 3.4
ICU mortality %	16.6	16.0	18.9	20.1	17.9

ICU, intensive care unit; MV %, percentage of mechanically ventilated ICU patients.

* $P < 0.016$ compared with the patient-based period after applying Bonferroni correction for multiple comparisons.

Table 2. Consumption of antibiotics during the study periods

Antibiotic use PDD/100 ICU stays	Study periods								Overall antibiotic use
	patient-specific	prioritization			restriction			mixing	
		CBP	CEP	P/T	NO P/T	NO CEP	NO CBP		
Cephalosporins	7.8	12.1	14.3	8.2	23.4	9.5	7.7	9.5	11.3
Carbapenems	10.1	20.8	6.7	5.7	13.7	15.8	3.5	12.4	11.2
Amoxicillin/clavulanate	11.6	8.0	9.6	7.0	3.6	12.0	17.5	12.7	10.6
Piperacillin/tazobactam	10.5	9.1	7.3	16.8	1.6	6.9	7.6	11.4	9.3
Quinolones	7.6	7.6	3.7	7.8	8.1	3.5	13.2	13.4	8.4
Antipseudomonal cephalosporins	4.2	4.0	20.5	1.9	8.9	1.2	4.7	5.7	6.1
Metronidazole/ornidazole	3.7	7.3	10.4	2.5	10.5	5.3	3.9	5.8	5.9
Vancomycin	5.8	9.7	6.1	5.0	4.2	1.5	2.7	3.0	4.7
Aminoglycosides	6.8	3.7	3.9	3.8	1.7	2.8	3.4	5.3	4.3
Cloxacillin	2.5	4.4	4.8	3.0	3.7	3.0	4.8	5.2	3.7
Tetracyclines	6.2	3.9	1.6	0.3	2.9	0.8	2.3	3.5	3.1
Clindamycin	1.5	4.7	3.2	0.0	2.3	1.6	0.0	2.9	2.1
Linezolid	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	9.6	1.9	1.3
Total	78.3	95.3	92.1	62.1	84.6	64.0	81.0	92.6	82.1

CBP, carbapenem prioritization schedule; CEP, antipseudomonal cephalosporin prioritization schedule; P/T, piperacillin/tazobactam prioritization schedule; NO P/T, piperacillin/tazobactam restriction schedule; NO CEP, antipseudomonal cephalosporins restriction schedule; NO CBP, carbapenem restriction schedule; mixing, mixing period.

restriction periods (78.3 PDD/100 ICU stays versus 76.8 PDD/100 ICU stays) but it increased ($P < 0.05$) in comparison with the patient-specific period by 6% during the prioritization period (83.2 PDD/100 ICU stays) and by 18% during the mixing period (92.6 PDD/100 ICU stays).

Of the total antimicrobial prescription 71% was for the treatment of VAP. Piperacillin/tazobactam, amoxicillin/clavulanate, cephalosporins, carbapenems and quinolones were the most prescribed antimicrobials (overall prescription >10%) during the entire study period, representing 69.4% of the total. Figure 1 details antibiotic consumption of the most prescribed agents during the different study periods. Amoxicillin/clavulanate was the most prescribed antibiotic during the patient-based period. AHI during this period was estimated to be 0.93 (Figure 2).

During the prioritization periods the most prescribed antimicrobial was the currently prioritized antibiotic, which was used significantly more than during the patient-specific period: antipseudomonal carbapenems RR 2.06 (95%CI: 1.76–2.39); antipseudomonal cephalosporins RR 4.9 (95%CI: 4.02–5.92) and piperacillin/tazobactam RR 1.59 (95%CI: 1.34–1.89). AHIs of carbapenem (0.75), antipseudomonal cephalosporins (0.55) and piperacillin/tazobactam (0.79) schedules were more homogeneous than the index estimated for the patient-specific period. The pooled AHI of the prescription regimens implemented during prioritization schedules was 0.70 (Figure 2).

During the restriction period the restricted antibiotic was among the least prescribed during its corresponding schedule. Its use dropped significantly compared with the patient-specific period: RR 0.15 (95%CI: 0.09–0.22) for piperacillin/tazobactam, RR 0.26 (95%CI: 0.16–0.45) for antipseudomonal cephalosporin and RR 0.34 (95%CI: 0.25–0.46) for antipseudomonal carbapenems. Restriction of the pre-scheduled antimicrobials led to a peak in cephalosporin use during the

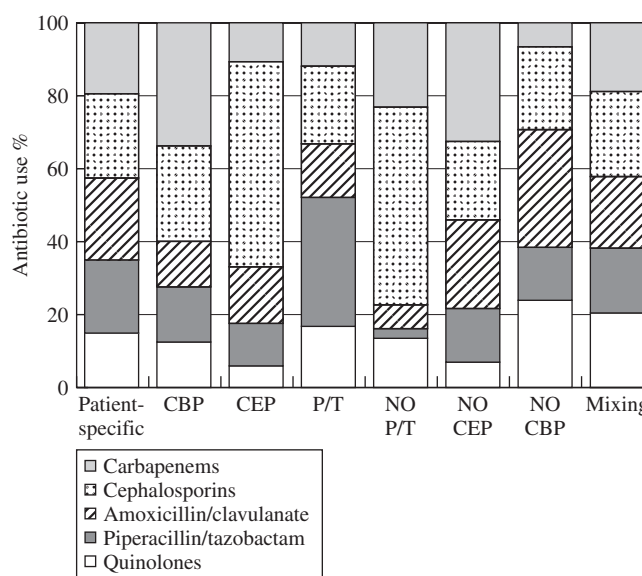


Figure 1. Consumption of the most used antibiotic groups throughout the study. CBP, carbapenem prioritization schedule; CEP, antipseudomonal cephalosporin prioritization schedule; P/T, piperacillin/tazobactam prioritization schedule; NO P/T, piperacillin/tazobactam restriction schedule; NO CEP, antipseudomonal cephalosporins restriction schedule; NO CBP, carbapenem restriction schedule; Mixing, mixing period.

piperacillin/tazobactam restriction schedule, in carbapenem use during the antipseudomonal cephalosporin restriction schedule and in amoxicillin-clavulanate use during the antipseudomonal carbapenem restriction schedule with estimated AHIs of 0.53, 0.77 and 0.76, respectively, and a pooled AHI of 0.68 during the whole period (Figure 2).

Antibiotic heterogeneity reduces antimicrobial resistance

During the mixing period the AHI was estimated to be 0.95 (Figure 2); cephalosporins were the most frequently prescribed group of antibiotics.

Incidence rate of targeted microorganisms

Figure 3 shows the incidence rate of the different targeted microorganisms.

The *A. baumannii* incidence rate increased significantly during the prioritization period (RR 4.2; 95%CI: 2.4–7.2), with a 15.5-fold increase (95%CI: 5.5–42.8) in the carbapenem-resistant

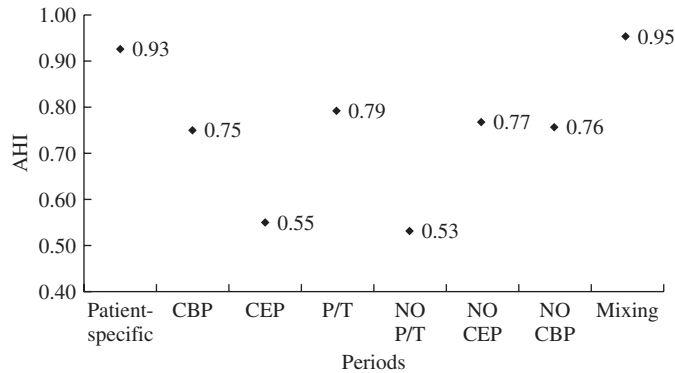


Figure 2. Antibiotic homogeneity index (AHI) of the most used antimicrobials according to Peterson homogeneity index. CBP, carbapenem prioritization schedule; CEP, antipseudomonal cephalosporin prioritization schedule; P/T, piperacillin/tazobactam prioritization schedule; NO P/T, piperacillin/tazobactam restriction schedule; NO CEP, antipseudomonal cephalosporins restriction schedule; NO CBP, carbapenem restriction schedule; Mixing, mixing period.

strains (from 0.48% in the patient-specific period to 7.6% in the prioritization period). An index case in the patient-specific therapy period developed three secondary cases, whereas the index case during the carbapenem prioritization period generated 43 secondary cases. Selective restriction of antibiotics partially controlled the rate of *A. baumannii* strains (4.1%) and carbapenem-resistant *A. baumannii* strains (3.6%) although their incidence remained significantly higher than during the patient-specific period (RR 2.2; 95%CI: 1.2–4.0 and RR 8.4; 95%CI: 2.9–24.3, respectively). During the mixing period, total isolates of *A. baumannii* returned to levels similar to those seen during the patient-specific period but the percentage of carbapenem-resistant strains remained significantly higher (3.8%) (RR 3.8; 95%CI: 1.2–12.1).

Enterobacteriaceae incidence increased progressively during the prioritization (15.7%), restriction (18.8%) and mixing (19.0%) periods with respect to the patient-specific period (10.1%) (RR 1.5, 95%CI: 1.4–2.0; RR 1.8, 95%CI: 1.3–2.3 and RR 1.8, 95%CI: 1.4–2.4, respectively). Similarly, ESBL-producing strains increased from 0.9% during the patient-specific period to 3.8% during the prioritization period (RR 4.2, 95%CI 1.9–9.3). Selective restriction of antimicrobials was associated with the control of ESBL-producing Enterobacteriaceae (2.1%), which remained within similar limits during the mixing period (2.2%).

P. aeruginosa isolates increased significantly from 6.4% during the patient-specific period to 9.5% in the restriction period (RR 1.4 95%CI: 1.02–2.19) and 10.0% during the mixing period (RR 1.5 95%CI: 1.0–2.2), but strains resistant to one or more antibiotics did not suffer significant variations between periods.

Among Gram-positive cocci, an increase in *E. faecalis* isolates (5.6%) was observed during the prioritization period (RR 1.7;

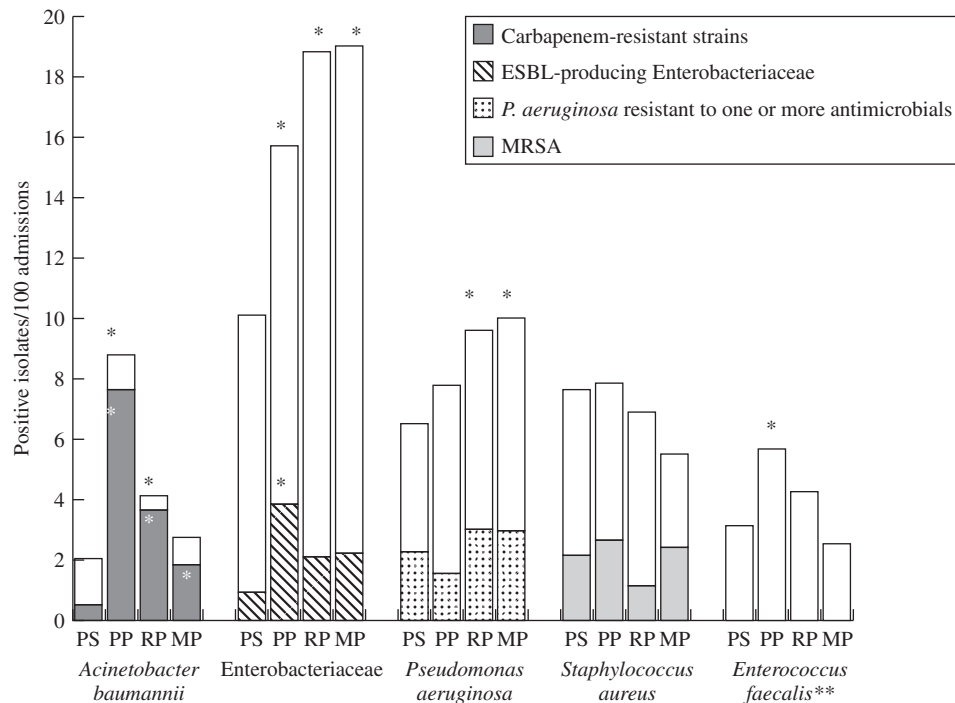


Figure 3. Incidence of patients with clinical isolates of resistant microorganisms. * $P < 0.05$ compared with the patient-specific period. ** $< 5\%$ of *Enterococcus faecalis* resistant to vancomycin. PS, patient-specific period; PP, prioritization period; RP, restriction period; MP, mixing period.

Table 3. Susceptibility rates of Gram-negative bacilli in the different study periods

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				<i>Acinetobacter baumannii</i>				Enterobacteriaceae			
	PS (%) n = 54	PP (%) n = 46	RP (%) n = 56	MIX (%) n = 55	PS (%) n = 17	PP (%) n = 51	RP (%) n = 27	MIX (%) n = 15	PS (%) n = 85	PP (%) n = 95	RP (%) n = 109	MIX (%) n = 104
Piperacillin/tazobactam	93.3	84.7	98.2	92.7	87.8	10.0*	14.8*	23.1*	85.8	87.3	76.7	80.0
Ceftazidime	72.2	82.6	85.7	83.6	31.0	13.3	22.2	30.7	90.5	74.4*	88.1	86.5
Imipenem	64.8	80.4	71.4	75.6	76.4	13.7*	11.1*	33.3	100	100	100	100
Ciprofloxacin	68.5	84.7	69.6	70.9	27.6	10.0	14.8	23.1	91.7	84.4	70.7*	83.6

PS, patient-specific period; PP, prioritization period; RP, restriction period; MIX, mixing period. * $P < 0.016$ compared with the patient-specific period (PS) after applying Bonferroni correction for multiple comparisons.

95%CI: 1.1–2.9). Incidence rates of *E. faecalis* returned to those of the patient-based period (3.1%) during the restriction (4.2%) and mixing periods (2.5%). Fewer than 5% of the *E. faecalis* strains were resistant to vancomycin through all the study periods. There were no significant differences in the incidence rate of MRSA during the different study periods.

Susceptibilities to antibiotics of Gram-negative bacilli

Susceptibility of the targeted microorganisms to the major selected antimicrobials is detailed in Table 3. *A. baumannii* susceptibility to carbapenems was significantly lower during the prioritization (13.7%) and restriction (11.1%) periods than in the patient-specific period (76.4%) ($P < 0.016$). Susceptibility to piperacillin/tazobactam paralleled susceptibility to carbapenems (10.0%, 14.8% and 23.1% during the prioritization, restriction and mixing periods, respectively) with respect to the patient-specific period (87.8%) ($P < 0.016$). Enterobacteriaceae susceptibility to ceftazidime fell significantly during the prioritization period (74.4%) ($P < 0.016$) and returned to values similar to those observed during the patient-specific period (90.5%) in the restriction (88.1%) and mixing periods (86.5%). Susceptibility of Enterobacteriaceae to ciprofloxacin decreased significantly during the restriction period (70.7%) in comparison with the patient-specific period (91.7%) ($P < 0.016$). No significant variations in *P. aeruginosa* susceptibility were noted in any of the study periods.

Discussion

This study is unique in comparing the impact of multiple guideline-driven strategies with a patient-specific regimen of empirical antibiotic prescription on the selection of resistant pathogens and susceptibility patterns over a long period. The diversity of the antimicrobial prescription was estimated using the Peterson homogeneity index (AHI). We found that high antibiotic homogeneity protocols (prioritization and restriction periods) led to more homogeneous prescription patterns. In contrast, patient-specific and mixing regimens led to a heterogeneous prescription pattern. In Gram-negative microorganisms, homogeneous antibiotic prescription was associated with a significant increase in ESBL-producing Enterobacteriaceae and a 15-fold increase in isolates of carbapenem-resistant *A. baumannii* (CR-Ab), whereas in Gram-positive microorganisms its effect was limited to an increase in *E. faecalis* isolates (<5% VRE) in the prioritization period.

Though many studies of antimicrobial cycling and scheduling have been performed,^{17–21} the evaluation of the strategy is hampered by ambiguities in the definition of the notion of cycling and by methodological problems.^{22,23} In the present study, prioritization and restriction periods were considered as different strategies. Although the regimens alternated the use of the empirical antimicrobials over equal periods of time, the antimicrobials selected were first prioritized and then restricted. Prioritization and restriction regimens attained a significantly more homogeneous prescription index than the patient-specific and mixing periods. During the prioritization period, as expected, the selection pressure in each schedule was exerted by the prioritized antimicrobial; in contrast, its restriction produced unexpected increases in cephalosporins, carbapenems and β -lactam/ β -lactamase inhibitors.

In the clinical setting, alternating different antibiotic classes during pre-defined time periods has been proposed as a structured way of introducing antibiotic heterogeneity into prescribing practices.²⁴ Although global antibiotic use measured at the end of the cycle may be balanced, there may be substantial divergences in antibiotic prescription during the different prioritization/restriction schedules that compose each cycle. These periods, of variable duration, in which homogeneous selective antibiotic pressure is imposed, may favour the emergence of resistance, as predicted by mathematical models.^{25,26} Recently, van Loon *et al.*²⁷ reported that in clinical practice, quarterly homogeneous antibiotic exposure alternating quinolones and β -lactams increased Gram-negative microorganism resistance to the antibiotic in use. In our study, a significant increase in *A. baumannii* was noted, including an outbreak of carbapenem-resistant strains after increasing the carbapenem use. Similarly, increased third-generation cephalosporin use was associated with a significant increase in Enterobacteriaceae isolates including ESBL-producing strains.

Several studies have reported the impact of implementing antibiotic restriction policies on the incidence of resistant Gram-negative microorganisms.^{28,29} A decrease in ESBL-producing Enterobacteriaceae was observed after restricting the cephalosporin use in this study. However, antibiotic restriction did not bring down CR-Ab strains to levels similar to those seen during the patient-specific period. Failure to control CR-Ab incidence may be associated with increases of 37% and 58% in carbapenem use with respect to the patient-specific period during the first two schedules of the restriction period. Similar findings have been described by Meyer *et al.*²⁹ who found that the implementation of a cephalosporin class restriction programme to

Antibiotic heterogeneity reduces antimicrobial resistance

control a cephalosporin-resistant *Klebsiella* outbreak was associated with an unintended increase in the use of imipenem and concomitant increase in imipenem-resistant *A. baumannii*. This phenomenon, described by Burke as ‘squeezing the balloon’ (constraining one end causes the other end to bulge), could be responsible for the failure to control CR-Ab incidence during the restriction period.³⁰

The impact of antimicrobial strategies on resistant microorganisms may vary depending on the bacterial species and the type of resistance mechanism involved. For instance, we know that resistance genes to several antibiotic classes may be contained in gene cassettes. So, reduction of one antibiotic class may not necessarily have any direct influence on the existence of these gene cassettes, and the resistance levels may remain unchanged.³¹ This mechanism has been suggested as the cause of the lack of reduction in *E. coli* resistant to sulphonamides after a reduction in its use in the UK.³²

Antibiotic administration following a pre-established order in consecutive patients (mixing) was suggested by Bergstrom *et al.*³³ as a strategy to control and prevent resistance by imposing, under broad conditions, greater heterogeneity than does cycling. Our findings confirmed that mixing achieved a more heterogeneous use of antimicrobials than prioritization and restriction periods. Unfortunately, the mixing period failed to reduce colonization/infection by carbapenem-resistant *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and Enterobacteriaceae spp. to patient-specific regimen rates. The increase of 18% in total antibiotic consumption during this period with respect to the patient-specific regimen may have been responsible for this finding.

During the patient-specific period, selection of empirical antimicrobial therapy for suspected VAP was based on individual factors. This ‘à la carte’ treatment of patients requires higher levels of training than guidelines recommending prioritization or restriction. During the patient-specific period greater heterogeneity was achieved than during prioritization and restriction. Many studies evaluating different antibiotic policies were designed in response to an increasing rate of resistance;^{34,35} in contrast, the interventions carried out in this study were compared with the patient-specific period, which accounted for the lowest resistance rates of all periods analysed.

The present analysis is novel in that it quantifies the diversity of the antibiotic prescription using an objective index of heterogeneity. It has several other strengths which merit comment. Unlike prior studies of cycling which report only single interventions,^{18,20,21,27} the present analysis started with a high degree of heterogeneity and after various interventions also ended with a period of high heterogeneity. The use of guideline-specific protocols was analysed and contrasted with mixing or patient-specific regimens. In all the intervention periods the therapy was streamlined, based on the susceptibility patterns of the microorganisms considered responsible; this is probably one of the best ways of ensuring heterogeneous antibiotic prescription. Other unique characteristics of this report were the comparison of multiple antibiotic interventions and a very long-term follow up.

A major limitation is that this is a single centre study carried out over a long period, and we should be cautious about extrapolating the results to other settings. Antibiotic regimens were focused only on VAP treatment, but VAP is the most frequent nosocomial infection in the ICU, consuming the highest percentage of antibiotic prescriptions,³⁶ and in our cohort almost two-thirds of antimicrobial prescriptions were for VAP. Second,

the study design and prolonged study period cannot account for temporal confounders such as seasonal variations which may have affected the impact of the different antibiotic policies observed. Similarly, the sequential design of the study may have conflated the final analysis of resistance patterns. However, according to mathematical modelling the dynamics of resistance are driven by the replacement of resistant strains by new admissions.⁷ Because the mean duration of our ICU stay was 8 days it is likely that complete replacement of the patient population was possible within a matter of weeks/months. Taking this into account, the incidence of colonization and infection were measured in patients admitted to the ICU from 30 days post-initiation of the intervention period until 30 days post-study finalization. Third, case-mixes experienced some variations, with an increase in head injured patients during periods of restriction and mixing. This may have altered the microbial ecology responsible for VAP episodes because *S. aureus* has been reported to be the leading aetiological agent of VAP in patients in coma.³⁷ Nevertheless, no changes in Gram-positive microorganisms were documented during the last two periods. Other groups have previously implemented infection control practices concurrent with a restriction programme.^{21,35} Similarly, though nurse-to-patient ratio, occupation rate and hands hygiene policy remained stable throughout the study period, during the restriction period an infection control programme for the management of central venous catheters was introduced which may have reduced the emergence of new resistant strains. Fifth, as with previous antibiotic heterogeneity studies, multiple interventions seem to be occurring. This is evident from the overall increases in antibiotic use during the prioritization and the mixing periods (6 and 18%, respectively). Finally, the prolonged study period involving nearly 3000 patients precluded both the performance of surveillance cultures to determine colonization on ICU admission and the precise characterization of the isolated strains using genotyping techniques. For the same reason, bacterial susceptibility was recorded only from the first sample.

In summary, guideline-driven strategies of empirical antibiotic prescription for pneumonia were not associated with any benefit in terms of contention of resistance in the ICU when compared with a patient-specific antibiotic regimen. Moreover, both prioritization and restriction determined high homogeneity, facilitating colonization by Enterobacteriaceae and non-fermentative Gram-negative bacilli, including outbreaks of CR-Ab in the period of imipenem prioritization and ESBL-producing Enterobacteriaceae in the period of cephalosporin prioritization. Our results provide clinical confirmation of the findings of mathematical models, suggesting that antibiotic prescription patterns favouring a balanced use of different antimicrobials should be preferred.

Acknowledgements

We are indebted to Michael Maudsley for editing the manuscript. This work was supported in part by grants from RED Respira-ISCiii-RTIC-03/11, SEMICYUC and CIRIT SGR 2005/920.

Transparency declarations

A. S.: Lilly and Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) Grant, Sevilla 2002. All other authors: none to declare.

References

1. Rello J, Rue M, Jubert P *et al.* Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 1997; **25**: 1862–7.
2. McGowan JE Jr. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 1987; **63**: 253–68.
3. Cook PP, Catrou PG, Christie JD *et al.* Reduction in broad spectrum antibiotic use is associated with no improvement in hospital antibiogram. *J Antimicrob Chemother* 2004; **53**: 853–9.
4. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr *et al.* Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; **25**: 584–99.
5. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP *et al.* Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospital. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; **275**: 234–40.
6. Bonhoeffer S, Lipstich M, Levin BR. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**: 12106–11.
7. Bonten MJ, Austin DJ, Lipstich M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 1739–46.
8. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A *et al.* De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; **32**: 2183–90.
9. Vidaur L, Gualis B, Rodríguez A *et al.* Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: a cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; **33**: 1248–53.
10. Vidaur L, Sirgo G, Rodríguez A *et al.* Clinical approach to the patient with suspected ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; **50**: 965–74.
11. CDC Infection Control Guidelines. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/guidelines.html> (14 March 2006, date last accessed).
12. Anguera L, Aragonés M, March M *et al.* New strategy of actuation in central venous catheter and its influence in infection. *Enferm Intensiva* 2004; **15**: 11–6.
13. Rello J, Gallego M, Mariscal D *et al.* The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**: 196–200.
14. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG *et al.* CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; **16**: 128–40.
15. Petersons homogeneity index. <http://www.le.ac.uk/biology/gat/virtualfc/Stats/peterson.htm> (14 March 2006, date last accessed).
16. Stata Corporation. Stata Statistical Software: Release 8.0. College Station, TX: Stata Corporation, 2003.
17. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA *et al.* Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; **31**: 1284–90.
18. Kollef MH, Vlasnik J, Shrpless L *et al.* Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**: 1040–8.
19. Puzniak LA, Mayfield J, Leet T *et al.* Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 151–7.
20. Gruson D, Hilbert G, Vargas F *et al.* Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**: 837–43.
21. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD *et al.* Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; **29**: 1101–8.
22. Brown E, Nathawani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005; **55**: 6–9.
23. Sandiumenge A, Rello J. Cyclic rotation of antibiotics. Is all that glitters gold? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; **21**: 93–100.
24. Masterson R. Antibiotic cycling: more than it might seem? *J Antimicrob Chemother* 2005; **55**: 1–6.
25. Levin B, Bonten M. Cycling antibiotics may not be good for your health. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 13101–2.
26. Magee JT. The resistance ratchet: theoretical implications of cyclic selection pressure. *J Antimicrob Chemother* 2005; **56**: 427–30.
27. van Loon HJ, Vriens MR, Fluit AC *et al.* Antibiotic rotation and development of Gram-negative antibiotic resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**: 480–7.
28. Rahal JJ, Urban C, Horn D *et al.* Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; **280**: 1233–7.
29. Meyer KS, Urban C, Eagan JA *et al.* Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; **119**: 353–8.
30. Burke JP. Antibiotic resistance—squeezing the balloon? *JAMA* 1998; **280**: 1270–1.
31. Huovinen P. Mathematical model—tell us the future. *J Antimicrob Chemother* 2005; **56**: 257–8.
32. Enne VI, Livemore DM, Stephens P *et al.* Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *Lancet* 2001; **357**: 1325–8.
33. Bergstrom CT, Lo M, Lipstich C. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 13101–2.
34. Rice LB, Eckstein EC, De Vente J *et al.* Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996; **23**: 118–24.
35. Bradley S, Wilson A, Allen M *et al.* The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999; **43**: 261–6.
36. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA *et al.* Indications for antibiotic use in ICU patients: one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997; **39**: 527–35.
37. Rello J, Ausina V, Castella J *et al.* Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; **102**: 525–9.

Rotación cíclica de antibióticos: ¿es oro todo lo que reluce?

Alberto Sandiumenge y Jordi Rello

Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Joan XXIII. Universidad Rovira i Virgili. Tarragona. España.

La rotación cíclica de antibióticos consiste en la alternancia de agentes antimicrobianos, mediante la restricción del uso de un tipo o clase de ellos durante un periodo de tiempo determinado para ser reintroducido posteriormente. Con ello se persigue la reducción de presión selectiva que el antibiótico restringido ejerce sobre la flora microbiana, pretendiendo así minimizar la aparición de resistencias hacia los antibióticos rotados. Esta estrategia de control de uso antibiótico se ha propuesto como una medida eficaz para la prevención de la generación y diseminación de patógenos multirresistentes, especialmente en áreas de alta presión antibiótica. Aunque las primeras publicaciones sobre este tema datan de más de dos décadas, la experiencia en este campo es limitada. La mayoría de los estudios publicados sobre rotación cíclica antibiótica arrojan resultados provocativos y esperanzadores. Sin embargo, una revisión crítica de la literatura médica pone en evidencia que estos estudios difieren en los objetivos perseguidos, las variables analizadas o la forma de cuantificarlas, haciendo difícil la generalización de los resultados. La asociación entre el uso antibiótico y aparición de patógenos resistentes a éstos ha sido ampliamente demostrada, aunque la participación de múltiples factores en el mecanismo de generación y diseminación de resistencias hace difícil establecer una relación causal. En este artículo se sugieren las pautas para la investigación futura de esta estrategia de política de antibióticos.

Palabras clave: Antibióticos. Infección nosocomial. Prevención. Terapia rotacional.

Cyclic rotation of antibiotics. Is all that glitters gold?

Antibiotic cycling refers to the rotation of antimicrobial agents; that is, one specific agent or class of agents is withdrawn from use during a predefined time period, switched to another, and reintroduced at a later time. This

strategy of periodic restriction attempts to reduce the selective pressure that antibiotic agents exert on microbial flora, thereby reducing antimicrobial resistance. Such control of antibiotic use has been proposed as an effective measure for preventing the emergence and spread of resistant pathogens, particularly in areas with high levels of antibiotic pressure. Although the first works on antibiotic cycling were published more than two decades ago, the experience with rotational therapy is limited. Most studies on this subject report intriguing and promising results. Nevertheless, a detailed examination of the literature discloses differences in the objectives proposed, the variables analyzed, and the methods for quantification, making generalization of the results difficult. The association between antibiotic use and emergence of multi-drug resistant pathogens has been extensively demonstrated, but the influence of several factors on the mechanisms of emergence and spread of antibiotic resistance in microorganisms makes it difficult to establish a cause-effect relationship. In this article several methodological considerations are suggested for future studies testing this new antibiotic strategy.

Key words: Antibiotics. Nosocomial infection. Prevention. Resistance. Rotational therapy.

Introducción

La aparición y propagación de microorganismos resistentes es un problema global que se ha acentuado en las últimas décadas, sobre todo en el ámbito hospitalario y, más en concreto, en las unidades de cuidados intensivos (UCI), áreas caracterizadas por una elevada presión antibiótica¹.

Aproximadamente la mitad de los pacientes ingresados en un hospital reciben antibióticos. Esto es más acusado en las unidades de cuidados intensivos UCI como demostró un estudio de prevalencia en las UCI de 14 países europeos² en el que el 62% de los pacientes estaban con tratamiento antibiótico y más de la mitad de ellos recibían más de un antimicrobiano. Datos similares se desprenden del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN) donde en el año 2000 el 54% de los pacientes críticos estudiados recibían tratamiento antibiótico con una tendencia ascendente de la utilización de estos agentes³. Este aumento en el consumo es paralelo al preocupante ascenso en la incidencia de microorganismos resistentes.

Financiado en parte con una beca de la CIRIT (SGR 2001/414).
Premio Distinción Recerca Universitària y Beca SEMICYUC 2002.

Correspondencia: Dr. A. Sandiumenge.
Servicio de Cuidados Intensivos.
Hospital Universitario Joan XXIII.
Malladé Guasch, 4. 43007 Tarragona. España.
Correo electrónico: asandiumenge@yahoo.com

Manuscrito recibido el 16-05-2002; aceptado el 27-08-2002.

Aunque no se puede establecer una relación causal entre el uso antibiótico y la generación de resistencias, se dispone de ciertas pruebas que sugieren una clara asociación entre ambos fenómenos⁴. Existen numerosas evidencias sobre la variación en el patrón de resistencias tanto en grampositivos como en gramnegativos asociados al cambio de una pauta antibiótica⁵⁻⁷. También se ha descrito la mayor probabilidad de resistencia cuanto mayor es la duración de exposición a un antibiótico⁸. A su vez existen pruebas de que los patógenos nosocomiales presentan una mayor prevalencia de resistencias y la existencia de áreas hospitalarias caracterizadas por una mayor presión antibiótica que tienen un mayor índice de microorganismos resistentes⁹.

En los últimos años se han propuesto multitud de estrategias dirigidas al control y prevención del preocupante aumento de patógenos resistentes⁹. En 1997, la Sociedad Americana de Epidemiología (SHEA) junto con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) publicaron unas guías para la prevención de la resistencia antimicrobiana en los hospitales⁹ en las que se establecían dos niveles de actuación: medidas de control de la infección mediante la utilización de métodos de aislamiento, prevención de la transmisión horizontal y desinfección; y medidas de control antibiótico dirigidas a la contención y racionalización del uso de antimicrobianos. Entre estas últimas se cuentan la restricción de determinadas clases de antibióticos, el uso de la terapia combinada y el uso rotacional o cíclico de antibióticos.

Este artículo pretende revisar los fundamentos teóricos y la evidencia experimental de la terapia rotacional antibiótica. Además, se analizan sus virtudes y limitaciones estableciendo unas líneas generales a tener en cuenta para la investigación futura de esta nueva estrategia de prevención de resistencias.

Bases teóricas

La terapia rotacional de antibióticos consiste en al alternancia determinada de antibióticos por la cual se restringe el uso de un antibiótico o clase de antibiótico específica durante un período determinado de tiempo para ser reintroducido posteriormente¹⁰. Con este procedimiento se pretende minimizar la aparición de resistencias bacterianas hacia los antibióticos en uso, reduciendo la presión selectiva que éstos ejercen sobre la flora microbiana¹¹. Teóricamente, la rotación cíclica de antibióticos interviendría sobre varios de los diferentes determinantes de la aparición y diseminación de resistencias¹²: a) actuando sobre los reservorios con alta concentración de patógenos disminuiría la tasa de mutación y transferencia genética; b) disminuyendo el riesgo de selección de cepas resistentes, y c) disminuyendo la expresión de una resistencia presente al minimizar la exposición del antibiótico a dicho patógeno.

En la era antibiótica existen numerosos ejemplos de rotación antimicrobiana, la mayoría consecuencia del manejo irracional de los antibióticos o motivada por cuestiones económicas¹³. El descenso hasta niveles preocupantes de los niveles de sensibilidad antibiótica de ciertos microorganismos motiva el desarrollo y comercialización de nuevos agentes antibióticos. El uso

irracional de estos agentes tiene como consecuencia la disminución de su eficacia, debido a la generación de nuevos mecanismos de resistencia, perpetuando así el mismo círculo vicioso. En otros casos, las causas de la variación antibiótica son de índole económica, utilizando los antibióticos en función de las ofertas del mercado o de la política económica del hospital.

La rotación cíclica de antibióticos como método de prevención de resistencias plantea una nueva dirección al uso cíclico de estos agentes. Pretende anticiparse a la aparición de resistencias antes de que éstas representen un problema real, rotando antibióticos según pautas predeterminadas y no de forma reactiva a la aparición del problema¹³. En general, se describen cuatro situaciones en las que la rotación cíclica de antibióticos podría ser de utilidad¹⁴:

1. En situaciones epidémicas de patógenos resistentes a antibióticos de espectro reducido podría utilizarse para aumentar la susceptibilidad a estos agentes. El antibiótico rotado debería tener un espectro antimicrobiano similar, pero no ser vulnerable a las resistencias generadas hacia el original.
2. Para prevenir o controlar altos índices de resistencia de dos antibióticos de igual eficacia utilizados en profilaxis quirúrgicas.
3. La introducción de un nuevo fármaco ofrece una oportunidad para demorar la generación de resistencias hacia éste y aumentar la susceptibilidad de los microorganismos al antibiótico al que sustituye y con el que se puede rotar.
4. La rotación cíclica de antibióticos podría ser de utilidad para optimizar la eficacia de dos fármacos utilizados en terapia combinada.

Evidencia experimental

Aunque las primeras investigaciones publicadas datan de hace más de 20 años, la experiencia con la rotación cíclica de antibióticos es limitada. En la década de 1980, y motivados por el preocupante incremento de resistencia a los aminoglucósidos en uso, Gerding et al¹⁵ alternaron gentamicina y amikacina en períodos de tiempo que variaban de 3 a 51 meses en función del desarrollo de resistencias observadas a estos agentes. En el estudio observaron fluctuaciones en los patrones de sensibilidad de los microorganismos gramnegativos hacia la gentamicina, coincidiendo con variaciones en su consumo. A su vez, utilizando técnicas de tipificación molecular, identificaron el plásmido responsable de la generación de estas resistencias y describieron su erradicación asociada a una introducción más paulatina de la gentamicina en el último período de rotación.

Años más tarde, Kollef et al¹⁶ describieron una disminución significativa en la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), tanto global (6,7% frente a 11,6%; $p = 0,02$) como causada por bacilos gramnegativos resistentes (0,9% frente a 4,0%; $p = 0,01$) asociada a la sustitución del agente empírico habitual (ceftazidima) por otro de clase diferente (ciprofloxacino) durante un período de 6 meses en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. El mismo autor¹⁷ describió en otro

estudio con mayor casuística cómo la variación sucesiva de tres antibióticos diferentes (ceftazidima, ciprofloxacino y cefepima) en períodos de 6 meses disminuía de manera significativa el porcentaje de tratamiento inadecuado para gramnegativos (4,1, 2,1 y 1,6%). Además, encontró una disminución significativa de la mortalidad en aquellos pacientes con mayor índice de gravedad (APACHE II > 15) en el tercer período (20,6%) con respecto al segundo (28,4%; $p < 0,01$) y primero (29,5%; $p < 0,01$). Puzniak et al¹⁸ describieron cómo el cambio programado de antibioterapia (ceftazidima y ciprofloxacino) durante períodos de 6 meses para el tratamiento empírico de las infecciones nosocomiales, no influyó de manera significativa en el riesgo de adquisición de *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV) una vez ajustados los factores de riesgo asociados a éstos.

Gruson et al¹⁹ evaluaron el impacto que la rotación de antibióticos asociados a una política de restricción de ceftriaxona y ciprofloxacino para el tratamiento de la NAVM tenía sobre la incidencia de este proceso causado por microorganismos resistentes en 3.455 pacientes ingresados en una UCI. Tras un período de 2 años de tratamiento con ceftriaxona y ciprofloxacino se introdujo durante otros 24 meses una política de rotación de betalactámicos (cefalosporinas, carbapenemas y penicilinas, básicamente [tabla 1]) y aminoglucósidos en períodos de un mes de duración diferenciando el tratamiento de las NAVM de más de una semana de duración de aquellas más precoces. A su vez se restringió al máximo el uso de ceftriaxona y ciprofloxacino. Durante el período rotacional se observó un menor número de NAVM (231 frente a 161; $p < 0,01$) sobre todo a costa de una disminución significativa de la incidencia de NAVM precoces. Sin embargo, no se observaron cambios en la mortalidad asociada, y el patrón microbiológico no varió de forma significativa, salvo por el aumento de la proporción de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (del 40 al 60%) acompañado de una disminución significativa en el uso de vancomicina. Los autores atribuyeron el hecho de no encontrar diferencias significativas en las neumonías tardías, por lo general causadas por patógenos resistentes, a las características particulares de la unidad donde se realizó el estudio (aparición temprana de patógenos multirresistentes).

Raymond et al²⁰ compararon el impacto que dos períodos de política antibiótica diferentes tenían sobre la evolución (mortalidad y estancia en UCI) y la incidencia de neumonía nosocomial por patógenos resistentes en tres UCI. Durante 12 meses desarrollaron una política empírica basada en el uso equitativo de antibióticos de amplio espectro (penicilinas, cefalosporinas, quinolonas y carbapenemas). Seguidamente introdujeron una política de rotación de antibióticos en períodos de 4 meses de duración, estratificando el tratamiento según el tipo de infección nosocomial (NAVM frente a sepsis de origen desconocido/abdominal) (tabla 1). La incidencia de infección nosocomial por patógenos resistentes grampositivos y gramnegativos disminuyó de manera significativa ($p < 0,01$) de 14,6 y 7,7/100 ingresos, respectivamente, en el período basal a 7,8 y 2,5/100 ingresos en el período de intervención. Los autores también observaron una disminución en la mortalidad atribuible a infección nosocomial durante el período

rotacional (9,6/100 ingresos en el período basal frente a 2,9/100 ingresos; $p < 0,01$). En el análisis de regresión logística la rotación antibiótica destacó como factor independiente de supervivencia (*odds ratio* [OR], 6,27; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 2,7-14,1). Sin embargo, esto no pareció influir sobre las estancias en UCI que no mostraron diferencias significativas entre ambos períodos. También se evaluó el coste asociado a esta nueva modalidad terapéutica sin encontrar diferencias significativas respecto al período basal. Finalmente, los autores quisieron determinar el grado de adherencia a la pauta antibiótica propuesta, encontrando una alta tasa de cumplimiento.

La eficacia de la rotación cíclica de antibióticos también se ha evaluado fuera de las UCI^{21,22}. Domínguez et al²¹ no hallaron diferencias significativas en la seguridad ni la eficacia de la rotación de cuatro pautas antibióticas (ceftazidima + vancomicina, imipenem, aztreonam + cefazolina y ciprofloxacino + clindamicina) (tabla 1) como tratamiento empírico de 271 pacientes hematológicos con síndrome febril. Durante el período de estudio, el número de aislamientos y la tasa de infecciones enterocócicas aumentaron de manera significativa (7% frente a 24% aislamientos [$p < 0,01$] al final del estudio y 1,8 frente a 7,4 infecciones por 1.000 pacientes/día [$p < 0,01$, respectivamente]). Sin embargo, no se observaron cambios significativos en el patrón de resistencias de estos patógenos (en particular a vancomicina). El único descenso significativo en la incidencia de infecciones por bacilos gramnegativos se observó con *Enterobacter cloacae* que disminuyó del 13 al 3% ($p < 0,05$). Los autores encontraron una disminución progresiva del tiempo medio de ingreso en la unidad durante los tres períodos de estudio (17,7, 14,4 y 10,0 días, respectivamente). También en una planta hematológica, Bradley et al²² evaluaron el impacto de la introducción de una pauta de rotación antibiótica asociada a la puesta en marcha de medidas de prevención de infección sobre la colonización de *Enterococcus* resistentes a glucopéptidos (ERG). Tras 4 meses de tratamiento empírico con ceftazidima, se completó un período de 8 meses de tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam asociado a: a) entrenamiento y desarrollo de medidas de control de infección consistentes en identificación de los portadores de ERG; b) educación intensiva del personal sanitario y pacientes sobre transmisión cruzada; y c) lavado de manos con clorhexidina al salir de la habitación; en un tercer período se reintrodujo la ceftazidima como tratamiento empírico de elección sin eliminar las medidas de control de infección previamente impuestas. La tasa de incidencia de colonización por ERG descendió de manera significativa en el segundo período del 57 al 19% ($p < 0,01$) para volver a resurgir en el tercer período alcanzando una incidencia del 36%. La aparición de casos clínicos sólo se observó en los períodos de alto índice de colonización. Los autores sugirieron el tratamiento con ceftazidima como principal responsable del aumento de la tasa de adquisición de ERG en el tercer período. Sin embargo, resulta difícil atribuir los cambios a la rotación antibiótica cuando se introducen dos intervenciones simultáneas.

Las características más importantes de los estudios publicados sobre rotación cíclica de antibióticos se resumen en la tabla 1.

TABLA 1. Relación de estudios sobre terapia rotacional y sus características más importantes

Autor	Objetivo primario	Objetivo secundario	Casos ámbito	ATB basal
Gerding et al, 1991 ¹⁵	↓ Resistencia a GEN	–	UCI	AMK
Kollef et al, 1997 ¹⁶	Incidencia de NAVM y BN por BGN resistente	Mortalidad hospitalaria	680 1 UCI cardíaca	CFTZ (6 meses)
Bradley et al, 1999 ²⁰	Impacto en colonización por ERG	–	272 Unidad hematológica	CFTZ (4 meses)
Kollef et al, 2000 ¹⁷	Impacto sobre tratamiento (%) inadecuado	Mortalidad hospitalaria	3.668 2 UCI	CFTZ (6 meses)
Gruson et al, 2000 ¹⁹	Incidencia de NAVM por meticilinas resistentes	–	2.066 1 UCI	CFTX + CIPR (24 meses)
Domínguez al, 2000 ²¹	Eficacia y seguridad en neutropénicos	–	285 Unidad hematológica	CFTZ + VAN (4 meses)
Puzniak et al, 2001 ¹⁸	Incidencia de adquisición ERV	–	640 1 UCI cardíaca	CFTZ (6 meses)
Raymond et al, 2001 ²²	Incidencia de mortalidad atribuible en UCI	Infección por patógenos resistentes Estancia en UCI Costes	1.456 3 UCI	PEN/CBP /QU/CEF (12 meses)

UCI: unidad de cuidados intensivos. NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; BN: bacteriemia nosocomial; BGN: bacilos gramnegativos; ECC: enterococo; ERV: enterococo resistente a vancomicina; ERG: enterococo resistente a glucopéptidos. CGP: cocos grampositivos; SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible; SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente; SEMR: *Staphylococcus epidermidis* meticilín-resistente; ATB: antibiótico; AG: aminoglucósidos; GEN: gentamicina; AMK: amikacina; TOB: tobramicina; NET: netilmicina;

TABLA 2. Características y limitaciones estudios terapia rotacional

	Gerding et al, 1991 ¹⁵	Kollef et al, 1997 ¹⁶	Bradley et al, 1999 ²⁰	Gruson et al, 2000 ¹⁹
Ámbito y población				
Descripción ámbito de estudio	No	No	Sí	No
Descripción MC infección	No	No	Sí	No
Cálculo tamaño muestra	No	No	No	No
Antibióticos				
Pauta	No	No	No	No
administración ATB	Sí	No	No	Sí
Consumo total ATB	Sí	Exposición pacientes /100 días UCI	Pauta ATB -paciente-día/mes	mg ATB/DDD
Densidad exposición	Sí	Pauta tiempo fijo	Pauta tiempo fijo	Según consumo
Características rotación	Según resistencia	Según inventario	Sí	Sí
Período basal-rotación-basal	Sí	No	Sí	Sí
Microbiología				
Incidencia patógenos resistentes	Sí	Sí	Sí	Sí
Prevalencia patógenos resistentes	No	No	Sí	No
Presión colonización	No	No	Sí	No
Tipificación molecular	Sí	No	No	No
Participación de otros factores de confusión	Cambio hospital ↓ Consumo AG ↓ Censo hospital	Profilaxis ATB		↓ Consumo ATB ↓ Tratamiento (%) inadecuado Restricción CFT/CFL De-escalación ATB

MC: medidas de control; UCI: unidad de cuidados intensivos; ATB: antibiótico; DDD: dosis diaria definida; mg: miligramos; AG: aminoglucósidos;

Pautas nuevas	Período rotación	Impacto clínico	Impacto microbiológico	Observaciones
GEN	3-51 meses (10 años)	—	Variaciones sensibilidad BGN a GEN según su uso	—
CIPR	6 meses	↓ NAVM global y por BGN resistentes No DS mortalidad de NAVM por BGN resistentes	—	—
P/T + MC infección CFTZ + MC infección	8 meses 4 meses	↓ % adquisición ERG con P/T que vuelve a ↑ con CFTZ	—	—
CIPR CEFP	6 meses 5 meses	↓ Tratamiento (%) ATB inadecuado para BGN ↓ Mortalidad en APIL > 15	—	—
CEFP + AMK → P/T + TOB → IMI + NET → TC + ISE *AMC + AG → *CEFO + AG → *CFTX + AG → *CFP + AG (+ restricción CFTX y CIPR)	1 mes (24 meses)	↓ NAVM < 7 días	↓ Incidencia SAMS diferente	Pauta rotacional —NAVM < 7 días —NAVM > 7 días*
CBP AZT + CFTZ CIPR + CL	4 meses 5 meses 4 meses	↓ Estancia en UCI	↓ Incidencia <i>E. cloacae</i> ↑ Incidencia ECC No DS en patrón resistencias	No diferencias en seguridad /eficiencia
CIPR	6 meses	No efecto en adquisición ERV	—	—
CIPR + CL/CBP*	4 meses	↑ Infección nosocomial	↑ SAMR, SEMR, ECC,	Pauta rotacional diferente
P/T/CEFP*	4 meses	↑ Mortalidad global	↑ <i>P. aeruginosa</i>	—NAVM
CBP/CIPR + CL*	4 meses	y por BGN y CGP	↑ <i>A. baumannii</i>	—ABDM/O desconocido*
CEFP + CL/P/T*	4 meses	No DS en estancia UCI		No DS en costes Alto grado cumplimiento

ISE: isepamicina; CEF: cefalosporinas; CFTZ: ceftazidima; CFTX: ceftioxona; CEFP: cefepima; CEFO: cefotaxima; CFP: cefpirone; PEN: penicilinas;
AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; TC: ticarcilina-ácido clavulánico; CBP: carbapenems; IMI: imipenem; QU: quinolonas; CIPR: ciprofloxacino;
VAN: vancomicina; CL: clindamicina; P/T: piperacilina/tazobactam; AZT: aztreonam; MC: medidas control; ABDM: peritonitis; DS: diferencias
significativas; O: origen; APIL: APACHE II.

Domínguez et al, 2000 ¹¹	Kollef et al, 2000 ¹²	Puzniak et al, 2001 ¹³	Raymond et al, 2001 ¹⁰
No	No	No	No
No	No	No	No
No	No	No	Sí
Sí	No	No	No
No	No	No	No
Número pacientes con ATB	Exposición pacientes /100 días UCI	Pacientes (%) con ATB	Dosis ATB/100 ingresos
Pauta tiempo fijo	Pauta tiempo fijo	Pauta tiempo fijo	Pauta tiempo fijo
No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	No	No
No	No	Sí	No
No	No	No	No
	Profilaxis ATB		MC infección (lavado manos) Cambio CFTX por CEFP

CFTX: ceftioxona; CEFP: cefepima.

Limitaciones de los estudios disponibles

Del análisis bibliográfico sobre este tema se desprenden una serie de consideraciones que se indican en la tabla 2. Todos los estudios son de corte cuasiexperimental diseñados como prospectivos, de cohortes y abiertos. La mayoría de ellos se desarrollan en unidades con elevada presión antibiótica y en el contexto de la aparición de brotes epidémicos de microorganismos resistentes. Ninguno se planificó como método de prevención de resistencias, sino para el control del ascenso en la incidencia de microorganismos resistentes.

A su vez, existen notables diferencias entre los estudios analizados en los objetivos perseguidos, la definición de variables y la manera de cuantificarlas. Los estudios sobre terapia rotacional analizados difieren en el planteamiento de sus objetivos primarios (tabla 1) y secundarios. Mientras estudios como los de Kollef et al.^{16,17} y Gruson et al.¹⁹ miden el efecto clínico que la terapia rotacional tiene sobre la incidencia infección nosocomial, Puzniak et al.¹⁸, Gerding et al.¹⁵ y Bradley et al.²² centran su atención en la evolución de patrón de resistencias microbianas de las áreas donde ésta se aplica o de su seguridad y eficacia²¹.

Ámbito y población de estudio

Todos los estudios analizados presentan muestras relativamente pequeñas, muy homogéneas y no comparables entre ellas. Las poblaciones estudiadas varían desde pacientes sometidos a cirugía cardíaca¹⁶ hasta pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos^{20,22}. Todos estos datos impiden hacer una generalización de los resultados a otros contextos. Además, sólo Raymond et al.²³ realizan un cálculo de la población requerida *a priori* para obtener una potencia estadística adecuada.

Otra de las limitaciones de estos estudios es la pobre definición de las características de las unidades clínicas donde se realiza rotación de antibióticos, así como de las medidas de control de infección utilizadas durante el desarrollo de los estudios. Bradley et al.²² incluyen las medidas de control de la infección como variable independiente en su estudio, adjudicándoles un papel secundario en la incidencia de colonización por ERG frente a la utilización antibiótica. Igualmente, Raymond et al.²⁰ introdujeron un sistema de lavado de manos con solución alcohólica en el período de intervención, sin poder determinar la influencia de esta medida sobre los resultados clínicos y microbiológicos observados. El resto de los estudios analizados no describen las características de la unidad donde se realiza el estudio, ni las medidas de control de la infección utilizadas.

Antibióticos

La monitorización del uso antibiótico también presenta diferencias importantes entre estudios. Tan sólo el estudio de Domínguez et al.²¹ se describe la pauta de dosificación utilizada. La manera de cuantificar la presión antibiótica varía enormemente de unos autores a otros (tabla 2). Aparte de los antibióticos rotados, la participación de otros antibióticos en el escenario del estudio no está muy bien controlada; en el estudio de Kollef et al.¹⁶, el 98% de los pacientes estudiados recibieron profilaxis antibiótica dificultando todavía más la discriminación de los efectos de la rotación antibiótica. Igualmente, Gruson et al.¹⁹

observan una disminución absoluta del consumo antibiótico probablemente facilitada por la aplicación de desescalamiento terapéutico, factor que ya de por sí podría justificar la disminución en la incidencia de infección nosocomial y aparición de cepas resistentes. Además, en el mismo estudio se aplican otras medidas de control antibiótico, además de la rotación con posible repercusión en la flora microbiana como la restricción de ceftriaxona y ciprofloxacino.

Muchos de los estudios que pretenden evaluar este nuevo método de prevención de resistencias se limitan a realizar un cambio programado de antibióticos, sin establecer un patrón cíclico o rotacional de utilización de los agentes (período basal → rotación → basal) (tabla 2). De hecho, sólo Gerding et al.¹⁵ establecen una pauta puramente rotacional volviendo al período basal (amikacina). Gruson et al.¹⁹ establecen rotaciones de corta duración durante un largo período, pero nunca vuelven al período basal con el cual comparan esta intervención (ceftriaxona y ciprofloxacino). Bradley et al.²² inician su período basal con ceftacídima que sustituyen en el período de intervención por piperacilina/tazobactam junto con la implementación de medidas de control de la infección. Aunque en una tercera fase vuelven a utilizar la ceftacídima como primera opción, no retiran las medidas de control de la infección impuestas en el período anterior. A su vez, la política utilizada para determinar el orden y el determinante de la rotación varía mucho entre estudios. Raymond et al.²³ y Gruson et al.¹⁹ establecieron pautas rotacionales diferentes estratificadas por el tipo de infección nosocomial o tiempo de evolución de ésta, respectivamente. Sin embargo, otros autores^{15,18,21,22} no hicieron esta diferenciación aplicando el mismo protocolo a todos los pacientes con infección nosocomial.

Raymond et al.²³ observan un alto del grado de cumplimiento de la pauta de rotación antibiótica prescrita, parámetro no evaluado por los otros autores.

Variables microbiológicas

La definición de los patógenos considerados como resistentes es vaga e imprecisa, y pocos estudios hacen un estudio de sensibilidad de los microorganismos ampliado a otros antibióticos aparte de los que se han rotado.

En el estudio de Bradley et al.²² se registra la incidencia y prevalencia de los patógenos resistentes, diferenciando aquellos importados de otras áreas de aquellos de nueva adquisición en el ámbito de estudio. La diferenciación de la procedencia de los patógenos objeto de estudio no se hace evidente en ningún otro de los estudios analizados.

Asimismo, sólo en el trabajo de Gerding et al.¹⁵ se hace una tipificación molecular de los patógenos resistentes, factor de suma importancia para la determinación de la evolución del agente genético responsable del patrón de resistencia encontrado.

La experiencia rotacional se ha desarrollado sobre todo en el tratamiento de microorganismos gramnegativos, quizá por la mayor variedad de antibióticos existentes en el mercado contra estos patógenos.

Asimismo, tampoco se estudia la presión de colonización, salvo en estudios donde se analiza la incidencia de adquisición de enterococos resistentes a glucopéptidos²².

Otros factores

Además de las variables mencionadas, existen otras circunstancias difíciles de anticipar, sobre todo en estudios de larga evolución. El mejor ejemplo es el estudio de Gerding et al.^{15,23}, que se desarrolló en un período de 10 años. Durante este tiempo, existió una disminución en el censo de los pacientes admitidos en el hospital y un cambio de la UCI a otro entorno físico. Además, variaciones en el precio de los antibióticos influyeron en la política rotacional desarrollada. Todos estos factores pueden ejercer una influencia difícil de cuantificar en la epidemiología y evolución de la infección nosocomial de un contexto determinado.

En resumen, podría decirse que la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la terapia rotacional es limitada, dado el escaso número de estudios, las diferencias en los objetivos perseguidos, la heterogeneidad de las variables analizadas, y las deficiencias metodológicas. Todo ello hace, cuando menos, difícil el control de los numerosos factores implicados en la generación de resistencias, proporcionando escasas garantías sobre generalización de los resultados a contextos más amplios.

Diseño de los estudios en el futuro

Muchos son los factores que influyen en la génesis y desarrollo de resistencias y su monitorización es difícil y costosa (tabla 3). Las variables a tener en cuenta se exponen a continuación.

Población y ámbito de estudio

Con respecto a los pacientes estudiados sería necesaria la realización de estudios más amplios, a ser posible multicéntricos, para poder generalizar los resultados obtenidos a otros centros. Además, en este sentido, se deberían detallar las características de los escenarios en los que se realiza el estudio. Diversos estudios han demostrado una asociación entre el grado de hacinamiento de los pacientes, las características organizacionales de la unidad, el ratio enfermera-paciente, así como la composición del personal de enfermería (habitual frente a temporales) con la incidencia de infección nosocomial^{24,25}.

Existen pocas dudas sobre la efectividad de las medidas de aislamiento, lavado de manos y prevención de la transmisión horizontal en la prevención de la diseminación de resistencias, sobre todo en estudios como los que nos ocupan, de larga duración. Cualquier trabajo de esta índole debería incluir la utilización de medidas estables de control de la infección, adecuadamente especificadas y el entrenamiento de todo el personal sanitario y no sanitario en contacto con el paciente en el correcto seguimiento de estas normas.

Antibióticos

El uso de antibióticos es uno de los pilares centrales de la investigación sobre la terapia rotacional, ya que se evalúa la presión que éstos ejercen sobre la flora expuesta. La monitorización de la dosis y pauta de administración antibiótica debería hacerse no sólo de los antibióticos rotados, sino de todo el arsenal antimicrobiano utilizado durante el período de estudio, ya que este parámetro

TABLA 3. Variables de monitorización en estudios sobre rotación cíclica de antibióticos

<i>Ámbito de estudio</i>
Características de la unidad
Índice ocupación
Razón y tipo DUE/paciente
Características físicas de la unidad
Medidas control de la infección
<i>Población</i>
Case-mix
Factores de riesgo
<i>Antibióticos</i>
Cantidad total/pauta administración
Densidad de exposición
Farmacocinética/farmacodinámica
Características de la rotación
<i>Microorganismos</i>
Prevalencia (susceptibles/resistentes)
Incidencia (adquisición/importación)
Presión de colonización
Mecanismo de resistencia (tipificación molecular)
<i>Otros</i>
Cumplimiento/adherencia a política antibiótica
Costes económicos

DUE: Diplomado Universitario en Enfermería.

puede influir de forma colateral en la generación de resistencias.

Asimismo, la forma de registrar la utilización antibiótica también es un tema importante. Struelens et al.²⁶ recomiendan el uso de la densidad de exposición (DDD) que expresa el porcentaje de pacientes tratados con un determinado fármaco durante un período determinado de tiempo, o la probabilidad de que un paciente sea tratado con un determinado fármaco durante su ingreso. Se han propuesto otras fórmulas de monitorización de la acción antibiótica como son aquellas que consideran las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco estudiado²⁷.

Los antibióticos utilizados, así como su orden de rotación debería depender de las características epidemiológicas de la institución donde se desarrolla la estrategia. El nuevo antibiótico introducido debería ser inmune al mecanismo de resistencia generado por los microorganismos a su predecesor con el fin de evitar la generación de resistencias cruzadas y coselección. Así pues, antibióticos de diferentes clases pueden sucumbir ante mecanismos de resistencia similares y otros de clase similar, como el caso de los aminoglucósidos, pueden no presentar la misma vulnerabilidad ante el mismo organismo.

Otro gran interrogante es sobre qué parámetros debemos basarnos para realizar la rotación. La mayoría de los estudios varían los antibióticos en función de períodos de tiempo predeterminados más o menos largos. Períodos largos pueden crear resistencias estables y, sin embargo, períodos demasiado cortos pueden presentar problemas logísticos y de aceptación por parte del personal sanitario. Además, se desconoce el tiempo necesario para erradicar un mecanismo de resistencia determinado en un contexto determinado, y la evidencia experimental utilizando tipificación molecular muestra numerosos ejemplos de reaparición del mismo patrón de resistencia erradicado

tras la reintroducción del agente antibiótico suprimido^{15,22}. A su vez, en muchos estudios, otros factores distintos de los meramente temporales como las cuestiones de restricción de inventario o económicas han influido en el orden y cadencia de la rotación¹⁵.

Variables microbiológicas

Otra variable fundamental en el estudio de la terapia rotacional es la monitorización de los microorganismos y la evolución de sus patrones de resistencia. Un buen registro epidemiológico de la incidencia y prevalencia, tanto de los patógenos de nueva adquisición como de aquellos introducidos desde otras áreas es de vital importancia para poder establecer asociaciones fiables sobre las variables estudiadas.

Asimismo, la presión de colonización debe ser monitorizada y actualizada regularmente. Esta variable también se ha demostrado como un determinante importante en la generación y propagación del *Enterococcus* resistente a vancomicina²⁰. Mediante técnicas de tipificación molecular se pueden identificar y seguir los agentes genéticos responsables del desarrollo de una resistencia a un antibiótico y observar su evolución de éste con la variación en el uso de este antibiótico.

Otras variables

Otras variables a tener en cuenta son la evaluación coste-beneficio que una intervención de esta magnitud pueda tener en la unidad u hospital donde se aplica.

Un riguroso seguimiento por parte del personal médico y no médico de las pautas antibióticas y no antibióticas es fundamental para poder controlar la intervención de otros factores de confusión en el efecto de la acción de los antibióticos sobre la epidemiología y evolución de la infección nosocomial.

El difícil control de todas estas variables convierten el estudio de la eficacia y seguridad de la terapia rotacional, así como de cualquier otro mecanismo de prevención de resistencias, en una tarea complicada y cara. Por ello, es necesario una estrecha colaboración y trabajo en equipo entre los diferentes servicios que intervienen, de forma directa o indirecta, en el control de la infección nosocomial.

Conclusiones

Los estudios evaluados sobre la terapia rotacional sugieren que la administración mantenida de una opción preferente favorece la selección de flora resistente. Aunque se basan en una hipótesis atractiva y prometedora, faltan estudios que demuestren su efectividad y definan sus ventajas sobre patrones de administración que permitan opciones múltiples.

Bibliografía

- Kollef MH, Fraser V. Antibiotic resistance in the intensive care unit setting. *Ann Intern Med* 2001;134:286-314.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995;274:639-42.
- Insausti J, Álvarez-Lerma F, De la Cal MA, Palomar M, Olachea P. Spanish Study Group of Surveillance of ICU Acquired Infection. Usage rates and trends of the recently introduced antimicrobials: Evaluation of the 1996-2000 period. (abstract). *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl):S134.
- McGowan JE Jr. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 1987;63:253-68.
- Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal J. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-8.
- Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280:1233-7.
- Schentag JJ, Hyatt JM, Carr JR, Paladino JA, Birmingham MC, Zimmer GS, et al. Genes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin Infect Dis* 1998;26:1204-14.
- Eggiman P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001;120:2059-82.
- Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance. Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997;25:584-9.
- Kollef M. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2001;29:135-42.
- Niederman M. Is crop rotation of antibiotics the solution to a resistant problem in the ICU? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1029-31.
- McGowan JE Jr. Antibiotic resistance in hospital bacteria: Current patterns, modes for appearance or spread, and economic impact. *Rev Med Microbiol* 1991;114:107-12.
- Sanders E Jr, Sanders C. Cycling of antibiotics: An approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital (notes and comments). *Clin Microbiol Infect* 1997;4:223-5.
- John JP. Antibiotic cycling: Is it ready for prime time. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl):S9-S11.
- Gording DN, Larsen TA, Hughes RA, Weiler M, Shanbaltzer C, Peterson L. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1284-90.
- Kollef MH, Vlasnik J, Shyrless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1040-8.
- Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000;28:3456-64.
- Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef M, Mundy LM. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001;33:151-7.
- Gruen D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:837-43.
- Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Proett MD, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29:1101-8.
- Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders C, Sanders E. A pilot study of antibiotic cycling in a haematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21 (Suppl):S4-S8.
- Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH, Scott GM. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:261-8.
- Gording DN. Antimicrobial cycling: lessons learned from the aminoglycoside experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21 (Suppl):S12-S17.
- Needleman J, Buerhaus P, Mattke S, Stewart M, Zelevinsky K. Nurse-Staffing levels and the quality of care in Hospitals. *N Engl J Med* 2002;346:1715-22.
- Robert J, Fridking S, Blumberg H, Betsy A, White N, Ray SM, et al. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:12-7.

Alberto Sandiumenge
Emili Diaz
Maria Bodí
Jordi Rello

Therapy of ventilator-associated pneumonia

A patient-based approach based on the ten rules of “The Tarragona Strategy”

Received: 15 April 2002
Accepted: 30 January 2003
Published online: 2 April 2003
© Springer-Verlag 2003

A. Sandiumenge (✉) · E. Diaz · M. Bodí
J. Rello
Department of Critical Care,
Joan XXIII University Hospital,
University Rovira and Virgili,
C/ Doctor Mallafré Guasch, 4,
43007 Tarragona, Spain
e-mail: jrc@hjxxiii.scs.es
Tel.: +34-977-295818
Fax: +34-977-295878

Abstract Therapy of ventilator-associated pneumonia should be a patient-based approach focusing on some key features are listed here: early initial therapy should be based on broad-spectrum antibiotics. Empirical treatment may be targeted after direct staining and should be modified according to good-quality quantitative microbiological findings, but should never be withdrawn in presence of negative direct staining or delayed until microbiological results are available. Courses of therapy should be given at high doses according to pharmacodynamic and tissue penetration properties. Prolonging antibiotic treatment does not prevent recurrences. Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* should be expected in comatose patients. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* should not be expected in pa-

tients without previous antibiotic coverage. *Pseudomonas aeruginosa* should be covered with combination therapy. Antifungal therapy, even when *Candida spp* is isolated in significant concentrations, is not recommended for intubated nonneutropenic patients. Vancomycin, given at the standard doses and route of administration for the treatment of VAP caused by Gram-positive pathogens, is associated with poor outcomes. The choice of initial antibiotic should be based on the patient's previous antibiotic exposure and comorbidities, and local antibiotic susceptibility patterns, which should be updated regularly.

Keywords Nosocomial pneumonia · Empirical treatment · De-escalation · Ventilator-associated pneumonia · Etiology

Introduction

Development of fever, new or progressive leukocytosis, or other clinical signs of sepsis oblige the physician to exclude nosocomial infection. The combination of purulent respiratory secretions and an abnormal chest radiograph requires a diagnosis of pneumonia to be considered. The risk of nosocomial pneumonia varies between 6- and 20-fold in intubated patients. It affects between 20 and 70% of such patients [1] and accounts for at least ten episodes per 1000 intubation days. The mortality rate in patients developing ventilator-associated pneumonia (VAP) ranges from 33 to 70%. This depends on patient specific characteristics, diagnostic criteria, and

the pathogens involved; however, the *directly* attributable mortality remains controversial [2, 3, 4, 5, 6]. The VAP is associated with excess morbidity, increasing ICU and hospital stay by 6.1 and 11.5 days, respectively, and increasing patient costs by \$40,000 per episode [7].

The American Thoracic Society (ATS) guidelines [8] defined a clinical management algorithm based on severity of illness, presence of risk factors, and time of onset of hospital-acquired pneumonia. On the basis of these factors, three separate groupings were suggested: early onset; late onset in the absence of risk factors; and late onset in the presence of risk factors. Trouillet et al. [9] sought to define the epidemiological characteristics of

Table 1 The ten key points of the Tarragona strategy. *COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *VAP* ventilator-associated pneumonia, *MSSA* methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, *GCS* Glasgow Coma Score, *MRSA* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. (Modified from [11])

When to start
1. Antibiotic therapy should be started immediately
Impact of microbiological investigation on guiding and de-escalating therapy
2. Antibiotic choice can be targeted, in some cases, on direct staining
3. The antibiotic regimen must be modified in the light of microbiological findings
Dose and duration
4. Prolonging antibiotic treatment does not prevent recurrences.
What microorganism should be covered
5. Patients with COPD or >1 week of ventilation should receive combination therapy, due to the risk of VAP due to <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
6. MSSA should be strongly suspected if GCS<8. MRSA is not expected in the absence of prior antibiotic administration
7. Therapy against yeasts is not required, even in the presence of <i>Candida spp</i> colonization
8. Vancomycin administration for MRSA-related VAP (and for other Gram-positive pneumonias) is associated with a very poor outcome
Choice of initial agent
9. Guidelines should be regularly updated and customized to local patterns
10. The specific choice of agent should be based on the regimen to which each patient has been exposed previously

nosocomial pneumonia in a French ICU. They classified all episodes of VAP into four groups, according to two main risk factors, namely, duration of mechanical ventilation and prior use of antibiotic therapy. They suggested a simpler treatment algorithm characterized by the use of broad-spectrum cover for fewer patients, and more restrictive administration of vancomycin than that proposed in the ATS guidelines [9]. More recently, these approaches have been challenged by more dynamic, institution-specific options based on the local flora and their resistance patterns. These new approaches should be updated over time [10].

Our group has designed an antibiotic management program for the treatment of VAP based on studies we have published over the past decade. This strategy is formulated by ten statements (Table 1) based on four key points: (a) immediate commencement of antibiotics; (b) broad-spectrum cover followed by de-escalation based on microbiology results; (c) administration of antimicrobials at high and individualized doses depending on their pharmacodynamic properties; and (d) a choice of antibiotic based on lung penetration rather than in vitro MIC or blood levels. The choice of initial agent is a dynamic process based on several key factors including prior antibiotic exposure, colonization pressure within the hospital, patient condition (e. g. , risk factors and comorbidities), and, finally, expected local sensitivity patterns. This patient-based and institution-specific approach was called “The Tarragona Strategy” in a brief preliminary report [11].

Diagnostic implications are outside the aims of this article and have been reported elsewhere [12]. Comprehensive reviews on VAP have also been recently published [13, 14]. We refer the readers to these references for background comprehensive information on the different options available for collecting and processing respiratory samples.

The present review focuses on five frequently asked questions:

1. When should antibiotics be started?
2. What is the role of microbiological tests in guiding and de-escalating therapy?
3. What is the optimal dose and duration of an antibiotic regimen?
4. Which microorganisms should be covered?
5. Which initial agent(s) should be chosen?

When to start antibiotic treatment

The timing of antibiotic commencement and the adequacy of treatment is crucial in the critically ill patient. Initial therapy is considered to be inadequate if the microbiological results indicate that the antibiotic did not cover the infecting pathogen, or if the pathogen was resistant to the antibiotic prescribed [3]. In practice this means that therapy should be targeted to the specific pathogens involved, and requires the correct choice of drug, dose, and duration. Many authors [2, 3, 4, 5, 6] have reported that inadequate initial therapy is associated with poorer outcomes with mortality rates (Fig. 1) ranging from 26 to 91% [2, 3, 4, 5, 6]. In the past decade we have learned that delays in initiation of an effective treatment in intubated patients with pneumonia are associated with increased mortality [3, 5, 6]. Severely ill patients in whom treatment is delayed may show a limited response to treatment, even if the causative pathogen is sensitive to the antibiotic prescribed [6].

Early implementation of a broad-spectrum antibiotic regimen, as soon as there is clinical suspicion of a nosocomial pneumonia, should increase the likelihood of early reduction of the bacterial burden of the pathogens responsible, thus minimizing the risks and the potential conse-

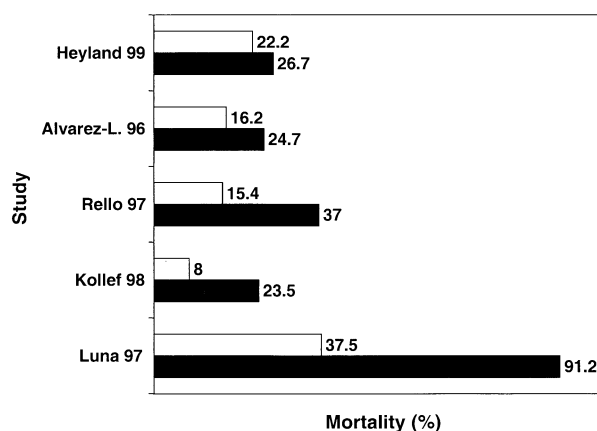


Fig. 1 Inadequate initial antibiotic therapy of ventilator-associated pneumonia is associated with a worse outcome. White bars: adequate antibiotic therapy; black bars: inadequate therapy

quences of delayed therapy [15]. Clinical information, such as patient risk factors/comorbidities and previous antibiotic exposure, can provide useful assistance in selecting the best possible initial antibiotic agent. Direct staining of respiratory secretions may also help to guide initial therapy [12]; however, a negative result should not rule out antibiotic treatment given the high incidence of false-negative results found with *P. aeruginosa* [16].

Role of microbiological tests on guiding and de-escalating therapy

Many studies have entered the debate on the optimal method of collecting specimens [17, 18]. A complete discussion is beyond the scope of this article; however, in all settings, the selection of the collection technique depends ultimately on the availability of microbiological support and expertise in the use of the specific procedure. Unfortunately, in the ICU setting, the rate of inadequate empirical antibiotic therapy for VAP is very high, ranging from 22 to 73% [2, 3, 4, 5, 6]. Empirical therapy should be modified in line with subsequent culture results to a more targeted regimen to avoid adverse effects associated with the use of certain antibiotics and the emergence of multiresistant pathogens [9].

Controversy also exists regarding sample processing and microbiological information. Direct staining of respiratory samples is a simple procedure and can give valuable information in less than an hour. Gram staining is useful for determining the quality of the respiratory sample. The presence of a high epithelial content in the respiratory sample suggests the possibility of contamination and the ongoing inflammatory process, and may help to decide whether the sample should be further processed to investigate the etiology or whether new samples should be collected [12]. Unfortunately, the use of

previous antibiotic therapy, steroids, or the presence of *Pseudomonas aeruginosa* in direct staining may yield false-negative results [19]. Moreover, up to 30% of samples of VAP caused by *Pseudomonas aeruginosa* have negative direct staining [12, 16]. The use of special transport media, such as thioglycolate, may improve the diagnostic accuracy of the Gram stain [20].

Over the past decade the technical accuracy of the various diagnostic procedures available has been extensively debated. The focus of the debate has recently shifted towards more practical issues such as the possible clinical impact of diagnostic strategies on outcome [21]. Microbiological information has been proposed [5, 20] as a useful tool for selection of initial antibiotic treatment, and for modifying empirical treatment allowing a more targeted and cost-effective therapy. The possibility of narrowing (de-escalating) the initially commenced broad-spectrum therapy based on culture results is thought to have a beneficial effect through decreasing the emergence of multiresistant pathogens; however, some studies do suggest that antibiotic duration and individual differences in the resistance mechanisms of different pathogens to specific antibiotics are the major causes for development of resistance [22].

In a study of 113 patients with VAP, the results from bronchoscopic procedures obtained within the first 12 h of development of VAP led to a change in initial empirical treatment in 38% of treated episodes [5]. In 75% of these cases, the change was due to isolation of pathogens resistant to the antibiotic administered; a second antibiotic had to be added in 7.8% of cases due to the unexpected presence of *P. aeruginosa*. Six percent of the changes were made to simplify the initial treatment. Related mortality was significantly higher if initial treatment was inadequate, although the change in therapy permitted rescue and clinical resolution in two-thirds of such episodes.

In addition, Luna et al. [6] demonstrated that a change of antimicrobial agent based on culture findings of bronchoalveolar lavage (BAL) specimens in a set of extremely ill patients did not alter final outcome; however, in some cases, the bronchoscopic technique was delayed for up to 24 h after the suspicion of VAP was first raised.

In an international consensus conference [13] on the diagnosis and treatment of VAP, all attending experts agreed that microbiological findings are useful. This strong consensus was based on two facts: firstly, the presence of intracellular bacteria and a positive Gram stain or other direct test may be of great help in selecting the initial antibiotic regimen but not in making the diagnosis of pneumonia. Secondly, quantitative microbiological findings can make it possible to change, adjust, or reduce the administration of antibiotics in some patients. The vast majority of this expert panel preferred to obtain invasive respiratory samples within 12 h of the diagnosis of VAP being suspected, and agreed that the use of broad-spectrum antibiotics for less than 48 h would not induce a significant risk of multiresistance.

Dose and duration of the antibiotic regimen

Antibiotic classes exhibit different pharmacodynamic responses that should be taken into account when deciding the optimal dose and duration that should be prescribed. For instance, frequent doses of beta-lactams would probably be more effective than higher doses given less frequently, due to their time-dependent killing effect. On the other hand, the concentration-dependent killing effect of aminoglycosides and fluoroquinolones dictates a different administration pattern. New pharmacological parameters for monitoring the killing effect of antibiotics are being implemented [23]. The Area Under the Inhibitory Concentration curve (AUC) allows comparisons between drugs of different classes, regardless of their pharmacokinetics and pharmacodynamic responses. Antibiotic dose and duration should be targeted to achieve an AUC above 125, which represents 80% of the entire AUC above the MIC, in order to prevent the emergence of resistance [23].

Tissue penetration should also be taken into account when deciding the optimal antibiotic route and form of administration. For example, a continuous infusion of vancomycin should be preferred for treatment of MRSA pneumonia since this agent exhibits concentration-dependent bactericidal activity and poor lung penetration [24]. Our protocol is based on giving 15 mg/kg vancomycin over 1 h followed by 30 mg/kg infused over 24 h by volumetric infusion pump. The dose is adjusted to maintain a plateau serum vancomycin concentration between 20 and 30 mg/l [25, 26].

The optimal duration of antibiotic therapy has seldom been evaluated and recommendations mostly originate from expert panels. Most clinical trials recommend a 2-week course of therapy for uncomplicated respiratory infections. Shorter antibiotic regimens have been used by some authors to reduce antimicrobial costs, adverse effects, and the emergence of antibiotic-resistant pathogens [27]. Prolonged (>7 day) treatments have been implemented to avoid recurrent pneumonia episodes, as is commonly seen with certain pathogens; however, long courses can select resistant microorganisms and increase the risk of adverse effects as well as cost [27]. The American Thoracic Society [8] recommends a course of 7–14 days for *S. aureus* or *Haemophilus influenzae* pneumonia, and a course of 14–21 days for *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp or Gram-negative necrotizing pneumonia, and for cases with multilobar involvement. Our group uses shorter courses of antibiotic therapy given at high dose, depending on their pharmacodynamic properties and tissue penetration. This means withdrawal of antibiotics 72 h after clinical resolution (defervescence and change in respiratory secretions) in our patient-based approach.

Many studies have documented persistent isolation of *Pseudomonas aeruginosa* from the respiratory airways de-

spite several days of antibiotic treatment [28, 29]. The incidence of recurrent pneumonia in intubated patients ranges from 3 to 50%, depending on the definition used. Establishing whether these are caused by a reactivation of the same strain (relapse) or by an exogenous reinfection has important clinical consequences in terms of prevention and treatment strategies. In 1997, using chromosomal fingerprinting techniques in a cohort of intubated patients with *P. aeruginosa* pneumonia [29], we suggested that most of the recurrent episodes observed were due to relapses from the same primary strain. This observation suggests that prolonging antibiotic therapy in intubated patients with *P. aeruginosa* pneumonia is probably not the right approach, and that interventions to reduce superinfections should instead be based on preventive strategies [29].

Microorganisms to be covered

The major risk factors described as determining the causative agent in nosocomial pneumonia are: the presence of risk factors for specific organisms; prior antibiotic exposure; the length of stay at the time the patient develops pneumonia; and the local pattern of environmental contamination [9, 10].

Considerable information is available on the influence of certain comorbidities or risk factors such as steroids, head trauma, lung structural disease, and immunocompromise on the spectrum of the pathogens responsible for an infectious event [28]. Previous antibiotic treatment has also been reported to influence the type of microbial flora responsible for subsequent VAP episodes [9, 10]. It is also associated with a negative impact on outcome [30]. This finding is thought to be due to selection of more lethal and antibiotic-resistant pathogens following suppression of the normal colonizing bacterial flora by the previous antibiotic regimen.

Several studies have demonstrated that both risk factors and microbiological profile vary in VAP patients depending on the duration of intubation [31, 32]. In the first 48 h after intubation, the expected pathogens should be those already colonizing the respiratory tract at the time of intubation with predictable susceptibility patterns [31]. Exceptions may be those patients with prolonged hospitalization [3] or immunocompromise [33, 34, 35]. On the other hand, VAP occurring after a week of intubation is caused by organisms existing in the hospital environment (exogenous organisms) – in this case, local ecology and previous antibiotic utilization – should be considered [32].

All these variables should be taken into account when deciding which pathogen should be expected in a specific patient admitted to the ICU. In one study [36] of patients without previous antibiotic therapy and early VAP, *Haemophilus influenzae*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Entero-*

bacteriaceae were shown to be the most commonly isolated pathogens.

The presence of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) should be strongly suspected in comatose patients. Several reports have demonstrated a higher incidence of MSSA in patients with an altered level of consciousness. In a prospective study of 161 multiple trauma patients performed in the early 1990s [37], *S. aureus* was the predominant (>50%) bacterium isolated in comatose [defined as a Glasgow Coma Score (GCS) <8 patients with ventilator-associated pneumonia]. These considerations have implications for the treatment of this subgroup of patients. Drugs effective against *S. aureus* should be included in the empirical regimen for treating nosocomial pneumonia in patients in coma.

Pneumonias caused by *Pseudomonas aeruginosa* are frequent in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease, prolonged periods of intubation (>8 days), and prior exposure to antibiotics [38]. Pneumonias caused by *P. aeruginosa* are associated with increased mortality rates and prolonged ICU stay [38, 39]. Empirical treatment in patients meeting these criteria should include combination therapy with drugs with antipseudomonal activity until a microbiological diagnosis is established.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonias are common in patients with prolonged intubation periods and prior use of antibiotics. In 1994 a study comparing risk factors in a group of patients who developed VAP [40] found that all patients in whom MRSA was identified as the cause of pneumonia had received previous antibiotic therapy, compared with only 21% of patients with MSSA-related VAP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* should not be expected in patients not having received antibiotics previously. Further studies have confirmed these findings [41].

Acinetobacter baumannii is another exogenous pathogen with completely different risk factors from *Pseudomonas spp.* and other multiresistant Gram-negative bacilli [42]. As this pathogen is resistant to a wide range of antimicrobials, carbapenems play a key role (even in episodes caused by strains resistant “in vitro”) in the treatment of pneumonia caused by *A. baumannii* [43].

The increasing incidence of fungal nosocomial infections and the growing proportion of immunocompromised patients being admitted to ICUs have generated a growing interest in the epidemiology, diagnosis, and treatment of these pathogens. Criteria for the diagnosis of *Candida spp* pneumonia have yet to be defined. Several studies have challenged the significance of *Candida spp* isolation in bronchoscopic samples [44, 45, 46]. For nonneutropenic intubated patients, isolation of *Candida spp*, even in high concentrations in bronchoscopy, should be classified as contamination. Antifungal therapy should not be initiated unless histological evidence of invasive candidiasis is demonstrated. This includes

intubated patients receiving steroids and/or those with AIDS [44].

The proportion of anaerobes isolated in ventilated patients ranges from 1.1 to 3.5%. It remains to be established whether this low figure is due to the low sensitivity of the diagnostic techniques for this kind of pathogen, or whether anaerobes are a rare cause of VAP [47].

Choice of initial agent

Antibiotic choice should be institution specific and patient oriented. Our group recommends the implementation of a broad-spectrum antibiotic treatment as the initial approach to the patient with suspected VAP, followed by early de-escalation depending on subsequent microbiological results.

Controversy surrounds the number of agents that should be given for the treatment of VAP. Debate on monotherapy vs combination therapy has fueled several investigations [48]. Supporters of monotherapy point to its lower cost and the lower probability of side effects. Furthermore, clear evidence of the usefulness of combination therapy for preventing bacterial resistance emergence has only been demonstrated at certain sites or for pathogens with a high mutation rate during treatment; however, the advantages of combination therapy (usually consisting of an aminoglycoside plus a carbapenem or beta-lactam), namely, synergy and the lower incidence of treatment failures, could be useful for the treatment of pathogens with a high antibiotic resistance potential such as *Pseudomonas aeruginosa* or MRSA.

In the international consensus conference on VAP [13] recently reported in “Chest,” the vast majority (11 of 12) of experts present agreed that empirical combination therapy should be implemented in late-onset VAP. The same policy was supported by all experts (12 of 12) if *P. aeruginosa* was the suspected responsible pathogen. No agreement was reached, however, on specific agents that should be used.

Deciding the optimal antibiotic regimen in patients who have previously received antibiotics is a complicated task. Any new agent introduced into the therapeutic regimen must circumvent pathogen-resistance mechanisms that may have developed after the previous antibiotic exposure. Patients suspected of being infected by *Pseudomonas aeruginosa* who are receiving beta-lactams will probably exhibit resistance to these agents. Carbapenems are the drug of choice for these patients. If the patient is receiving a carbapenem, a fluoroquinolone, such as ciprofloxacin, is a reasonable option. Decreased membrane permeability appears to be the most common primary mechanism of resistance to imipenem in resistant *P. aeruginosa* strains. Unfortunately, the same mechanism may be used by ciprofloxacin-resistant strains to induce cross-resistance to carbapenems; therefore, combination

therapy with a carbapenem and a quinolone should be avoided, as should combination treatment with two beta-lactams. If a patient with VAP is receiving a quinolone, combination therapy based on a beta-lactamase inhibitor plus piperacillin may be a reasonable option [49, 50].

Another subject of controversy is the treatment of MRSA pneumonia. This pathogen is the second most frequently isolated pathogen from patients who die of pneumonia. The treatment options for this pathogen are limited. Vancomycin has been the standard therapy for bloodstream infections due to MRSA for many years, but several studies [41, 51] have demonstrated its poor effectiveness in the treatment of nosocomial pneumonias caused by this pathogen. Gonzalez et al. [51], in an observational study, reported a high mortality rate among patients treated with vancomycin for pneumonia caused by either MRSA (50%) or MSSA (47%), in contrast with pneumonia caused by MSSA treated with cloxacillin (0%). In intubated patients with pneumonia caused by MSSA treated with cloxacillin, we reported [40] a mortality rate was 2.6%, compared with a 54.5% mortality in VAP caused by MRSA and treated by intermittent administration of vancomycin with serum level monitoring. Moreover, 2 patients developed VAP due to MRSA even though they were receiving treatment with vancomycin. In addition, post-mortem cultures performed in three of these patients showed persistence of MRSA. No difference in virulence patterns between MSSA and MRSA have been documented. The reason for these findings may be due to vancomycin's poor penetration into the alveolar space.

Lamer et al. [52] studied 14 critically ill ventilated patients receiving vancomycin for at least 5 days and reported a mean lung epithelial lining fluid (ELF) concentration of 4.5 mcg/ml (range 0.4–8.1 mcg/ml). The mean plasma concentration at the time of sampling was 24 mcg/ml (range 9.0–37.4 mcg/ml); thus, the plasma:ELF ratio of drug penetration was 6.1. In this study population, 36% of patients had an ELF concentration <4 mg/kg. Unfortunately, no information is presently available on teicoplanin.

These observations have important clinical implications for the treatment of patients with pneumonia due to Gram-positive cocci. Conventional dosing and continuous-infusion vancomycin therapy may have similar outcomes in patients with bloodstream infections [26]; however, vancomycin should not be considered as a first-line therapy for Gram-positive lung infection in critically ill patients. Optimal therapy with vancomycin depends on maintaining a concentration above that needed for antibacterial activity and is therefore determined by the trough concentration. Administering vancomycin as a continuous infusion and maintaining constant concentration in serum of four to five times the MIC for the infecting organism may be the ideal way to deliver this antibiotic for serious infection. Moreover, patients with pneumonia caused by MRSA should receive combination

therapy with this drug plus another agent to which the MRSA is sensitive [11]. Our personal experience of therapy in patients with Gram-positive pneumonia has been reported elsewhere [53].

Many efforts have been made to reduce the still unacceptably high rate (Fig. 1) of inappropriate initial therapy of VAP and the associated excess mortality [2, 3, 4, 5, 6]. In the past decade clinical guidelines have been developed giving general recommendations for empirical treatment of VAP in an attempt to standardize this initial approach by basing it on specified clinical factors [8, 9].

In a multicenter retrospective study [10], the microbiological causes of VAP episodes documented by Trouillet et al. [9] were compared with data obtained from three different sites. This study [10] demonstrated that the distribution patterns of the causative organism varied across sites, particularly in the case of VAP caused by *A. baumannii*. These differences may have been due to disparities in patient demographics or comorbidities, strategies for pneumonia prophylaxis, and, in particular, to local resistance patterns. These data suggest the need for wide variations in antimicrobial prescription practices based on such patterns. Namias et al. [54] reported significant variations in sensitivities between different ICUs within the same institution.

All experts attending the international conference on VAP mentioned previously [13] agreed that pathogens responsible for VAP in their ICU were substantially different from those described in the United States and from one another. Agreement was also reached that the choice of antimicrobial drug should vary depending on the suspected pathogen, underlying condition, risk factors, and local epidemiology.

Conclusion

Our antibiotic management program aims to answer simple questions that all physicians ask themselves when treating a patient with VAP. The approach is patient based and could be summarized in a short set of rules: "Hit hard" with a high dose of broad-spectrum antibiotic as soon as VAP is suspected. "Get to the point": use antibiotics according to their pharmacodynamic responses in order to obtain effective lung tissue concentrations. "Focus, focus, focus": de-escalate, when possible, according to microbiological findings and do not prolong antibiotic therapy unnecessarily. "Listen to your hospital": tailor the antibiotic policy according to regularly updated information of the type and susceptibility patterns of local pathogens. Finally, "Look at your patient": individualize the initial antibiotic administration on the basis of the patient's comorbidities, intubation period, and previous antibiotic exposure.

Acknowledgements Acknowledgement. This work was supported in part by CIRIT (SGR 2001/414).

References

1. Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *J Am Med Assoc* 247:639–644
2. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan S, Brun-Buisson C (1999) The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1249–1256
3. Kollef MH, Ward S (1998) The influence of mini-BAL cultures on patients outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 113:412–420
4. Alvarez-Lerma F, and the ICU Acquired Pneumonia Study Group (1996) Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 22:387–394
5. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J (1997) The value of routine microbiological investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 156:196–200
6. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111:676–685
7. Rello J, Ollendorf D, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Oster G, Kollef M, and VAP Outcomes Scientific Advisory Group (2002) Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a large U. S. database. *Chest* 122:2115–2121
8. American Thoracic Society (1995) Hospital acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1711–1725
9. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C (1998) Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 157:531–539
10. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J (1999) Variations in aetiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. Implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 160:608–613
11. Bodi M, Ardanuy C, Olona M, Castander D, Diaz E, Rello J (2001) Therapy for ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. *Clin Microbiol Infect* 7:32–33
12. Gallego M, Rello J (1999) Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 20:671–679
13. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, Correa H, Diaz E, Garnacho J, Llorio M, Rios M, Rodríguez A, Solé-Violán J (2001) International Conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 120:955–970
14. Chastre J, Fagon JY (2002) Ventilator associated-pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867–903
15. Iregui M, Ward S, Sherman C, Fraser VJ, Kollef MH (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 122:262–268
16. Valles J, Rello J, Fernández R (1994) Role of bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:549–558
17. Niederman MS, Torres A, Summer W (1994) Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 150:565–569
18. Chastre J, Fagon JY (1994) Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 150:570–574
19. Mariscal D, Valles J, Rello J (2001) Value of direct examination of protected specimen brush (PBS) in intubated patients with suspected pneumonia (Abstract). *Clin Microbiol Infect* 7 (Suppl): P1062
20. Rello J, Mariscal D, Gallego M, Valles J (2002) Effect of enriched thioglycolate on direct examination of respiratory samples and guiding initial empiric therapy in intubated patients with pneumonia: a prospective, randomised study. *Crit Care Med* 30:311–314
21. Sánchez-Nieto JM, Torres A, García-Córdoba M, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, Núñez ML, Niederman M (1997) Impact of invasive and non-invasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 157:371–376
22. Perry TR, Schentag JJ (2001) Clinical use of ceftriaxone. A pharmacokinetic-pharmacodynamic pre-sepective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. *Clin Pharmacokinet* 40:685–694
23. Schentag JJ, Gilliland KK, Paladino JA (2001) What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories. *Clin Infect Dis* 32:S39–S46
24. Bodi M, Diaz E, Rello J (2000) Appropriate antibiotic treatment for pneumonia. *Clin Infect Dis* 31:1313–1314
25. Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, Pean Y, Ravaut Y, Herman B (1995) Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *J Antimicrob Chemother* 35:352–354
26. James JK, Palmer SM, Levine DP, Ribak MJ (1996) Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented Gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 40:696–700
27. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL (2000) Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 162:505–511
28. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, Prats G (1994) Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 20:193–198
29. Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sanchez F, Valles J, Coll P (1998) Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients. Relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 157:912–916

30. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G (1993) Impact of previous antimicrobial therapy on the aetiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 104:1230–1235
31. Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J (1999) Risk factors for developing pneumonia within 48 h of Intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1742–1746
32. Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J (1999) Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 154:111–115
33. Shorr A, Kollef M (2002) The quick and the dead. The importance of rapid evaluation of infiltrates in the immunocompromised patient. *Chest* 122:9–12
34. Raño A, Agustí C, Benito N, Rovira M, Angrill J, Pumarda T, Torres A (2002) Prognostic factors in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 122:253–261
35. Torres A, Ewig S, Insausti J, Guerque J, Xaubet A, Mas A, Salmeron J (2000) Etiology and microbial patterns of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver transplantation. *Chest* 117:494–502
36. Rello J, Torres A (1996) Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 11:24–31
37. Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G (1992) Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients: influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 102:525–529
38. Fagon JY, Chastre J, Domart Y (1996) Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 23:538–542
39. Rello J, Jubert J, Valles J (1996) Evaluation of outcome in intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 23:973–978
40. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, Rodríguez-Roisin R (1994) Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1545–1549
41. Pujol M, Corbella X, Peña C, Pallares R, Dorca J, Verdagué R, Diaz-Prieto A, Ariza J, Gudiol F (1998) Clinical and epidemiological findings in mechanically ventilated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17:622–628
42. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J (1997) Risk factors for infections by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 112:1050–1054
43. Corbella X, Montero A, Pujol M, Dominguez MA, Ayats J, Argerich MJ, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F (2000) Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 38:4086–4095
44. Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J (1998) The role of *Candida* spp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 114:146–149
45. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N (1997) Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 156:583–590
46. Fagon J, Lavarde V, Novara A (1994) Nosocomial *Candida* infections of the lower respiratory tract in ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 150 (Suppl):A650
47. Marik PE, Careau P (1999) The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia. A prospective study. *Chest* 115:178–183
48. Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, Frakas SA (1997) Meropenem Lower Respiratory Infection Group. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomised study. *Crit Care Med* 25:1663–1670
49. Rello J, Diaz E (2001) Optimal use of antibiotics for intubation-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 27:237–239
50. Trouillet JL, Vaugnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C (2002) *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to Piperacillin-resistant versus Piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 34:1047–1054
51. Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J, Gonzalez M, Picazo J (1999) Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organism. *Clin Infect Dis* 29:1171–1177
52. Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, Farinotti R, Chastre J, Gibert C (1993) Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37:281–286
53. Bodi M, Ardanuy C, Rello J (2001) Impact of Gram-positive resistance on outcome of nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 29 (Suppl):N82–N86
54. Namias N, Samiian L, Nino D, Shirazi E, O'Neill K, Kett D, Ginzburg E, McKenney M, Sheeman D, Cohn S (2000) Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care unit within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 49:638–646

Methods for Implementing Antibiotic Control in the Intensive Care Unit

14

A. S. CAMPS

14.1

Introduction

In recent decades, multiresistant pathogens have become established in our institutions, increasing mortality, morbidity, patient length of stay and related economic and social costs [1, 2]. Paradoxically, antibiotics constitute an important part of both the problem and the solution of resistance emergence and development. According to a range of multicenter studies, ICUs are the setting in which antimicrobials are most frequently prescribed. Between 33 % and 62.3 % of patients admitted to an ICU receive one or more antibiotics [3, 4], and although a causative association is difficult to demonstrate, antimicrobial use is clearly related to the development of antimicrobial resistance [5]. Unfortunately, reducing total antibiotic use in hospitals is difficult to accomplish and is not always efficient [6] in improving antibiotic susceptibilities. In recent years efforts have focused on rationalizing management of the available antimicrobial armory rather than on reducing its total use [7, 8]. Many interventions have been proposed and evaluated to find the best strategy to optimize antibiotic prescription and to reduce resistance rates. In this chapter, we review some of the strategies recommended for antimicrobial control.

14.2

Optimal Use of Antimicrobial Agents

It has been estimated that up to 50 % of antibiotic usage in hospital is incorrect for reasons of indication, choice, dosage or duration of therapy. There is evidence that failure to give the appropriate antimicrobial treatment is associated with increases in mortality, length of stay and related costs [9, 10]. Though different, the concepts of adequate (meaning sufficient in terms of dose and frequency of administration) and appropriate antimicrobial therapy (meaning correct in terms of sensitivity *in vitro* to the targeted organisms) are frequently used interchangeably [11]. However, adequate and appropriate antimicrobial prescription does not always imply optimal therapy. Therapeutic failures have been docu-

mented despite adequate and appropriate therapy for severe infections or infections caused by resistant microorganisms in the ICU [12]. Reports on the beneficial effects of combination antibiotic therapy for community-acquired pneumonia (CAP) [13, 14], based on the potential for synergistic bactericidal activity or the immunomodulatory effects of certain agents [15], could extend the definition of optimal therapy beyond the concepts of adequateness and appropriateness of antimicrobial prescription. We could also add that optimal therapy does not necessarily mean effective therapy, because the host defense mechanisms must be “willing and able” to participate in the defense of their own system from the attacking intruder. Experience with immunocompromised patients has demonstrated that optimal antimicrobial therapy does not always guarantee effectiveness.

Clinicians treating critically ill patients should be aware of distinctive pathophysiological characteristics such as variations in extracellular fluid content, mechanical ventilation or in renal or liver function that may influence drug disposition in these sets of patients [16]. As a result, in many cases the peak concentration of the drugs will be lower than the levels expected in non-critically ill patients, and the half life of the administered antibiotic will also be reduced [17–19]. In this setting an increase in the antibiotic dose should be considered in order to achieve the adequate plasma concentration of the antibiotic. The way to optimize delivery of antibiotics depends on the differential pharmacokinetic (relationship between drug concentration and time)/pharmacodynamic (relationship between drug concentration and pharmacologic effect) characteristics of each agent. For concentration-dependent antimicrobials such as fluoroquinolones or aminoglycosides, whose efficacy is mainly related to the C_{max} and AUC/MIC, the least fractioned dosage regimen is preferred, according to toxicity patterns and terminal elimination half life of each antimicrobial [20, 21]. On the other hand, time-dependent antimicrobials such as beta-lactams or vancomycin should reach concentrations above the MIC 40 % of the time to achieve optimal bacterial cell killing. To achieve this, it may be necessary to administer the antibiotic as a continuous infusion [22, 23].

Similarly, decreased renal clearance or hepatic failure, other conditions often seen in critically ill patients, may reduce antimicrobial excretion and increase the risk of toxicity. In this setting antimicrobial dosage should be tailored, particularly when renal replacement therapy is required.

Reaching the source of the infection is crucial for adequate antibiotic treatment in critically ill septic patients. Poor penetration of the antibiotic in the infected tissue is associated with decreased treatment effectiveness. Vancomycin's low level of penetration in the lung [24] could explain the poor outcome reported in patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-related ventilator-associated pneumonia (VAP) treated with this agent [25]. The timing of initiation and withdrawal of antibiotic therapy may also play an important role in the outcome of critically ill patients with severe infections. A short delay in starting appropriate antibiotic treatment has been associated with a higher mortality rate in hospitalized patients with sepsis [26]. Similarly, shorter antimicrobial treatments have been demonstrated to be as effective as longer ones in the treatment of VAP patients, avoiding the risk of toxicity and the development of resistance [27]. Efforts should be made to administer the adequate antimicrobial therapy at the right time, with the right dose, and for the correct duration, in order to improve patient outcome and to avoid antibiotic-related complications.

14.3 Protocols and Guidelines

Antimicrobial practice guidelines and protocols have emerged as potentially effective strategies for both reducing unnecessary antibiotic administration and optimizing the use of the ones prescribed. The implementation of guidelines or protocols may be confined to an area of the hospital, to a group of practitioners, or to specific clinical conditions. They can be applied to prophylactic, empirical, disease-specific or drug specific use of antimicrobials, and may be implemented in several ways, depending on the particular characteristics of each institution. Computerized antimicrobial guidelines based on patient records are reported to improve antimicrobial-related complications and resistance. Evans et al. [28] reduced antibiotic prescription (67% vs. 73%, $p < 0.03$), allergic reactions (6.4% vs. 13%, $p < 0.01$), excess drug dosages (16% vs. 36%, $p < 0.01$) and antibiotic-susceptibility mismatching (2.2% vs. 18%, $p < 0.01$) after implementing a computerized antibiotic guideline for a year. Length of stay in the ICU and hospital and antibiotic costs were also reduced. Non-automated or partially automated systems, usually run by hospital-based quality improvement teams, have

demonstrated similar results. Apisarnthanarak et al. [29] reported that the implementation of a less sophisticated multifaceted intervention program of antibiotic control over a 1-year period was highly effective in a 350-bed hospital in a developing country in controlling prescribing practices, antibiotic use rates, bacterial resistance and cost savings. Other initiatives incorporating multidisciplinary teams with pharmacists or infectious disease specialists in the implementation of antibiotic guidelines have also proved their worth in controlling antibiotic use, though they are not always cost-effective [30, 31].

The use of guidelines has become popular worldwide for the treatment of particular clinical conditions such as severe community acquired pneumonia [32] and nosocomial pneumonia [33]. Although a positive impact has been noted on outcome [34], well-controlled studies are still needed to demonstrate a positive impact on antimicrobial usage and resistance in the ICU setting. Despite general acceptance, individual physicians often resist guideline compliance mostly due to a fear of losing clinical autonomy or to the lack of local data on effectiveness [35]. To improve the chances of successful implementation, guidelines should be the result of the combined efforts of physicians, pharmacists, nurses, and other health care practitioners and should be viewed as an adjunct to, rather than a substitute for, a physician's judgment [36], providing an evidence-based approach to practice as well as appropriate feedback and continuous educational programs. Guidelines should not be universal, but should be locally designed, dynamic, institution-specific, multifaceted, and tailored to local susceptibility patterns [37].

14.4 Formulary Restrictions

Restricting the use of certain antimicrobials or antimicrobial classes has been proposed as an effective strategy to control resistance, reduce pharmacy expenses, and avoid adverse drug reactions [38]. Antibiotic restriction programs have been implemented in outbreak situations of microorganisms resistant mostly to broad spectrum agents [6], agents to which resistance has developed rapidly [39, 40], or agents with known toxicity. The implementation of restriction programs varies from institution to institution, but the most frequently used procedure is the requirement of previous authorization by infectious disease specialists [41], which can be obtained through a simple phone call, full written consultation, or more sophisticated automated computer support systems.

However, the implementation of restriction programs in the ICU context has not been uniformly successful. Increases in other non-restricted antimicrobi-

als, ignorance of the complex mechanisms of resistance, or methodological flaws in the implementation of the different restriction policies may explain this failure. Restriction of one antimicrobial can promote a compensatory increase in the use of non-restricted agents, a phenomenon described by Burke as “squeezing the balloon” (constraining one end causes the other end to bulge) [42]. The increase in other non-restricted agents may lead to a rise in total antimicrobial expenditure [43] or promote the development of resistance to the agent used. Rahal et al. [44] reported a 44% decrease in the number of infections caused by cephalosporin-resistant *Klebsiella* after an 80.1% reduction of third-generation cephalosporins in response to an outbreak of this pathogen. However, the same group also reported that the intervention was associated with an unintended 140.6% increase in the use of imipenem and a concomitant 69% increase in infections due to imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Few data are currently available on the complexity of factors influencing the development of resistance to an antibiotic or antibiotic class. The theoretical basis for restriction programs is that withholding the use of one antimicrobial would reduce its selective pressure on the exposed microorganisms and curb the development of resistance to the restricted agent. However, it has been recognized that multiresistant organisms can be selected as a result of the use of antimicrobial agents unrelated to the agent of interest. Multiple antimicrobials within the same class or from a different one may be associated with changes in susceptibility to other drugs as a result of genetic linkage of resistance determinants that encode resistance to multiple classes of antibiotics. Several examples have been described in the literature, demonstrating the complexity of the interactions between antimicrobial agents and resistant organisms, such as the association between cephalosporins or agents with potent activity against anaerobic bacteria with colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus* [45, 46], or how decreased resistance of Enterobacteriaceae and *P. aeruginosa* to aminoglycosides has been associated with decreases in cephalosporin use [47]. Therefore, before implementing a restriction program, the use of multiple agents, similar and dissimilar, should be considered in evaluations of susceptibility trends.

Restriction policies have been increasingly implemented, but always as a response to outbreaks of multiresistant pathogens, along with other infection control measures. Their impact in non-outbreak situations has not yet been comprehensively studied.

14.5 Cycling and Mixing

Antibiotic cycling or rotation involves the scheduled substitution of a single antimicrobial or a class of antimicrobials with another agent or class that exhibits a comparable spectrum of activity. The principle underpinning this strategy is that withdrawal of a class of antibiotics for a pre-determined period will limit the selective pressure exerted by those agents, curbing resistance rates to the drug withdrawn; when it is reintroduced at a later date, its efficacy will remain intact.

During the last 2 decades, several studies of antimicrobial rotation have been performed. The results are controversial, in terms of microbiological susceptibility [48–55], antimicrobial prescribing practices [56, 57], and clinical outcomes [49, 54, 56, 58] (Table 14.1). However, the evaluation of this strategy is hampered by ambiguities in the definition of the notion of cycling. Cycling/rotation of antibiotics means that the antimicrobial restricted in one cycle should be reintroduced at a later time. This should not be confused with scheduled changes of antibiotics without repeating the process [59–61]. Similarly, other important methodological issues are not clearly defined, meaning that it is difficult to extrapolate the results of cycling trials to other settings. Most cycling trials published to date are implemented as a reactive measure to an outbreak of resistant pathogens (mostly Gram-negative microorganisms), in small, homogeneous sets of patients confined in closed units (mostly ICUs) where pathogens are exposed to heavy antimicrobial pressure. Whether cycling may be effective in preventing the emergence of antimicrobial resistance in a different setting where resistance rates are low and stable has yet to be proved. Similarly, the data available on cycling have not been able to provide answers to practical questions such as what antimicrobials should be cycled, in what order, and for how long. Although some authors have limited the definition of cycling to alternating agents of different classes [64], early studies on antimicrobial cycling have shown that resistance to a particular agent can be controlled by alternating agents of similar class. There is no consensus on the optimal duration of antimicrobial cycling; in the existing literature antimicrobial cycle duration ranges from 1 to 51 months and may be determined on the bases of the local microbiological flora or a preset time period. According to mathematical modeling [62, 63], the dynamics of resistance are driven by the replacement of resistant strains by new admissions. For this reason (mean ICU stay is between 1 and 2 weeks), successful interventions in hospital should show measurable results within a few weeks or months.

Table 14.1. Summary of antimicrobial cycling studies

Reference	Primary objective	Site	Baseline period/ control group	Cycled agent (time) Cycle order (roman no.)	Clinical outcome	Microbiological outcome	Concomitant intervention/outcomes
Gerding et al. 1991 [41]	Impact of cycling on bacterial susceptibility to GEN	Institution-wide	GEN (3m)	AMK (26m) GEN (12m) AMK (27m) GEN (51m)	NR	↓ GEN R during AMK period and again during GEN periods	Moving to another hospital
Kollef et al. 2000 [49]	Impact of cycling on % inadequate antimicrobial treatment	2 Intensive care units	CAZ I (6m)	CIP (6m) II FEP (5m) III	↓ Mortality in APACHE II > 15		↓ % inadequate treatment for GNB
Grusson et al. 2000 [42] ¹	Impact of cycling on: ¹ Incidence on VAP due to R GNB	1 Intensive Care Unit	CTX + CIP (24m)	β-Lactam and AG* (1m cycles during 24m) ² (same protocol 3 years)	¹ ↓ VAP < 7 days ² ↓ VAP and VAP < 5 days	¹ ↓ incidence MRSA ² ↓ % <i>Burkholderia cepacia</i> in VAP	*Restriction CTX and CIP
2005 [51] ²	² Long term effect						
Bradley et al. 1999 [43]	Impact of cycling on acquisition of GRE	Hematology Unit	CAZ (4m) I	TZP* (8m) II CAZ* (4m) III		↓ % acquisition GRE on TZP period NS GRE on CAZ cycle	*Introduction of infection control measures
Moss et al. 2002 [45]	Impact of cycling on colonization with resistant bacteria	Paediatric Intensive Care Unit	Standard practice (broad spectrum and de-escalation)	IPM (3m) I and IV TZP (3m) II and V CAZ/CLI (3m) III and VI	No change in prevalence BSI	No change in colonization due to R microorganisms	
Tolzis et al. (2002) [46]	Impact of cycling on colonization by GNB	2 Neonatal Intensive Care Unit	Unrestricted antibiotic use in side-by-side unit	GEN TZP CAZ (1m cycles during 24m)	-	No effect in decreasing the reservoir of R GNB	
Warren et al. (2004) [47] ³	Impact of cycling on: ³ Acquisition of enteric colonization/infection with R GNB	Medical Intensive Care Unit	Baseline observation period (5m)	FEP (4m) I and V FQ (4m) II and VI CBP (4m) III and VII TZP (4m) VIII	³ Intensive Care Unit LOS during cycling No significant changes in VAP, BSI or mortality	³ No changes in acquisition of enteric colonization with R microorganisms	⁴ Cycling: increased overall antibiotic use. Favors antibiotic heterogeneity
Mertz et al. (2005) [50] ⁴	⁴ Antibiotic use patterns						
Van Loon et al. (2005) [44]	Impact of cycling on acquisition rate of R GNB to the antibiotic in use	Surgical Intensive Care Unit	NR	FQ (4m) I β-lactams (4 g CFs) (4m) II FQ (4m) III β-Lactam (TZP) (4m) IV	-	Resistant bacteria to the antibiotic in use	Cycling: increased overall antibiotic use
Bruno-Murtha et al. (2005) [48]	Feasibility of cycling in community hospital setting	Medical and surgical ward	NR	FQ (3m) I and V BLI (3m) II and VI FQ (3m) III and VII CFs (3m) IV and VIII	No change in nosocomial infections	↓ in the prevalence of GRE and GNB resistant to CAZ	Cycling: increased antibiotic use and related cost
Martinez et al. (2006) [69]	Compare cycling vs. mixing of antipseudomonal β-lactams and CIP on acquisition of R GNB	2 Medical Intensive Care units	MICU 1 4 m mixing ↓ 4 m cycling	MICU 2 4 m cycling ↓ 4 m mixing	No change in nosocomial infection	↑ acquisition of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistant to selected β-lactams during mixing	

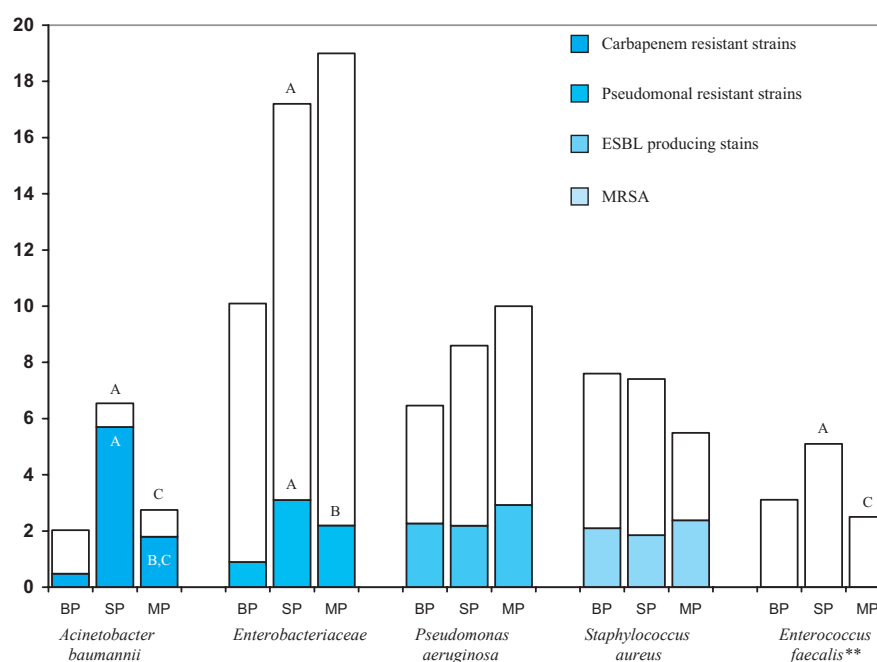
VAP ventilator-associated pneumonia, R resistant, GRE glycopeptide resistant enterococcus, GNB Gram-negative bacteria, NR non-reported, BSI blood stream infections, LOS length of stay, MRSA methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, AMK amikacin, CAZ ceftazidime, CTX ceftriaxone, CIP ciprofloxacin, QU quinolones, CEF cephalosporins, VAN vancomycin, GEN gentamicin, FEP cefepime, AG aminoglycosides, CL clindamycin, TZP piperacillin/tazobactam, FQ fluoroquinolones, βLI beta-lactams-beta-lactamase inhibitors, 4gCFs fourth generation cephalosporins, IPM imipenem, MICU Medical Intensive Care Unit

Despite many methodological problems, antimicrobial rotation has been proposed as a structured way of introducing antibiotic heterogeneity (that is, the balanced use of the different antimicrobials available) into prescribing practices [57, 64, 65]. Antimicrobial diversity is, according to mathematical models, the most likely way of reducing the selection pressure that leads to antibiotic resistance [66]. However, although global antibiotic use measured at the end of the cycling program may be balanced, the different antimicrobial schedules that compose each cycle can produce substantial disproportions in antibiotic prescription. These periods, of variable duration, in which homogeneous selective antibiotic pressure is imposed, may favor the emergence of resistance. In a 16-month study, van Loon et al. [51] reported that quarterly homogeneous antibiotic exposure alternating quinolones and beta-lactams increased Gram-negative microorganism resistance to the antibiotic in use.

Reports based on mathematical modeling have proposed an alternative antibiotic-use strategy, mixing, in which each patient treated receives one of several antimicrobials used simultaneously, as an effective way to control and prevent resistance [66, 67]. Bergstrom et al. [67] demonstrated that in broad conditions mixing may impose greater heterogeneity than does cycling. This was confirmed in our trial [68], in which implementing a mixing empirical antibiotic therapy for VAP achieved a more heterogeneous antimicrobial pattern than scheduled antibiotic changes in a single ICU. However, clinical trials performed to date have failed to demonstrate the beneficial effects

of mixing on resistance that are postulated by theoretical predictions. Martinez et al. [69] reported that a strategy of monthly rotation of anti-*Pseudomonas* beta-lactams and ciprofloxacin was more effective than a mixing strategy for controlling the acquisition of *P. aeruginosa* resistant to selected beta-lactams. Our group [68] reported that mixing was inferior to a more individualized approach of antimicrobial therapy based on patient risk factors and previous antibiotic therapy (patient-based period) in controlling potentially resistant Gram-negative microorganisms (Fig. 14.1). An 18% increase in antimicrobial consumption during the mixing period compared with the patient-based period could explain these findings. Several other factors may be responsible for the mismatch between predictions of mathematical models and the clinical practice in cycling and mixing prescription patterns. Different resistant acquisition mechanisms may influence the effect that different antibiotic strategies have on resistant microorganisms [67]. If resistance is acquired by horizontal transfer of genes or accessory elements, the likelihood of hosts acquiring resistance to two antibiotics may be lower with cycling than with mixing. Otherwise, if resistance to two antibiotics is acquired through mutation, cycling would be worse than mixing [70]. On the other hand, low adherence to the antimicrobial prescription patterns reported in some cycling and mixing studies may introduce new variables to the resistance development equations, thus frustrating predictions formulated by mathematical models [51, 68].

Fig. 14.1. Incidence of patients with clinical isolates of resistant microorganisms. PB patient based period, SP scheduled changes period, MP mixing period. A $p < 0.05$ comparing PB with SP; B $p < 0.05$ comparing with the PB period with MP; C $p < 0.05$ comparing SP with MP. ** $< 5\%$ of *Enterococcus faecalis* resistant to vancomycin



14.6

De-escalation

De-escalation is a strategy that aims to avoid the over-use of antibiotics while guaranteeing adequate treatment of patients with suspected nosocomial infection. This strategy is a two-step process. The first stage involves the aggressive empirical use of broad-spectrum antimicrobials chosen to cover all likely pathogens. The second stage focuses on simplifying or withdrawing the initial antimicrobial therapy based on microbiological information or on the clinical response observed. (Fig. 14.2)

Failure to administer the correct antimicrobial to a patient with a suspected severe infection has been consistently associated with higher mortality [9, 10]. Initial therapy must be given promptly and should be adequate from the beginning, since modifying an initially inadequate regimen does not improve outcome [9, 71]. In view of the importance of adequate initial antibiotic therapy in critically ill patients with nosocomial infection, de-escalation ensures adequate empirical coverage for all potential pathogens (even those with multidrug resistance) by giving broad-spectrum antimicrobials as first line treatment.

On the other hand, widespread use of broad-spectrum empiric therapy may hasten the emergence of multidrug-resistant pathogens, especially if the pres-

sure exerted by these antimicrobials is prolonged and at suboptimal levels. To minimize the risk of resistance and adverse effects the use of broad-spectrum antimicrobials should be reassessed as soon as microbiological cultures are available or clinical response is evaluated (normally within 48–72 h)

Although no randomized, controlled studies comparing this strategy with other antimicrobial prescription methods have been performed, some authors have evaluated the clinical impact of different de-escalating strategies. Singh et al. [72] used a clinical pulmonary infection scoring system (CPIS) based on clinical, laboratory, microbiological and radiological data in critically ill surgical patients with pulmonary infiltrates to guide the decision process of de-escalating antimicrobial therapy. Although no differences in mortality were reported, reductions in cost, antibiotic usage and antibiotic resistance were observed in the intervention group. Similar findings were reported by Ibrahim et al. [31], who used a clinical guideline consisting of a broad-spectrum antimicrobial empirical therapy for VAP followed by narrowing of antibiotic therapy when a microbiological cause of infection was identified and discontinuation of antibiotic therapy after 7 days if clinical response allowed. Again, no differences in mortality and length of stay were observed, but a higher proportion of patients with adequate therapy and a reduction in the mean duration of therapy was reported.

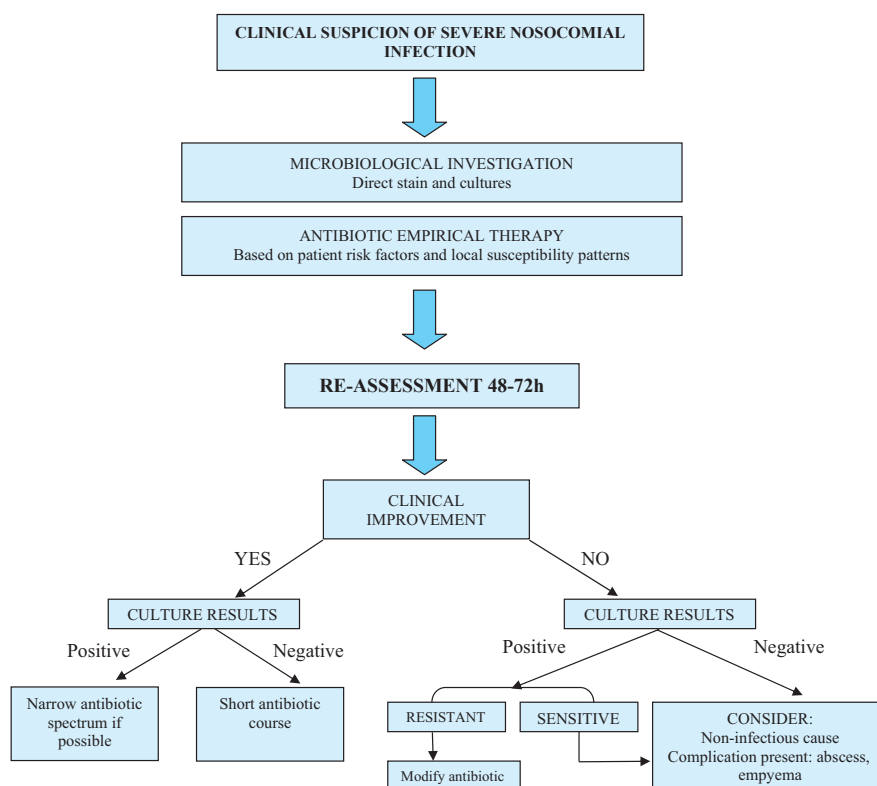


Fig. 14.2. De-escalation scheme

De-escalation was the most important cause of antibiotic modification in our group's experience with 121 VAP episodes [73]. The presence of non-fermenting Gram-negative bacilli and late-onset pneumonia precluded de-escalation in our cohort. The de-escalation rate was not affected by the way in which respiratory samples were taken to guide antibiotic narrowing (i.e., either by quantitative tracheal aspirates or by bronchoscopic techniques).

De-escalation attempts to balance the need for appropriate initial antimicrobial therapy with the need to limit unnecessary antimicrobial exposure. Due to its potential benefits for both the patients and the ICU ecology, this clinical approach has been proposed as a key and responsible strategy for minimizing the development of resistant pathogens and also for containing costs [74].

14.7

Conclusion

Antibiotic use, though important, is only one of the determinants of the complex mechanisms of emergence and development of resistance. Factors related to the patient, the environment and the microorganisms should also be taken into account [75] in our attempts to understand resistance. Controlling all these factors and their complex interactions in the clinical setting is methodologically difficult, a fact that reduces the impact of single interventions on resistance. Predictions formulated by mathematical models able to integrate most of the "known" factors influencing resistance mechanisms have emerged as theoretical solutions to measure different antibiotic/infection control policies. However, these virtual predictions, which hypothesize perfect situations, still have to prove their effectiveness when applied in the imperfect clinical setting. As many authors note, in the clinical setting not even the best planned strategies are always implemented satisfactorily.

Implementation of antimicrobial control studies requires a gigantic effort to control all variables that interfere with the emergence and spread of resistance. Resistant organisms should be characterized phenotypically and genotypically; resistance patterns and their mechanisms should be meticulously identified and monitored; the use of targeted antibiotics should be tightly controlled as well as the implementation of stable infection control methods; and outcome variables should be concisely defined and measured. All this is impossible without the cooperation of a multidisciplinary team and an extensive, continuous education program for all those involved in the management and care of the patient [76].

References

1. Rello J, Rue M, Jubert P, et al. (1997) Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 25:1862–1867
2. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, et al. (1999) Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 159:1127–1132
3. Vincent JL, Bihari DS, Suer PM, et al. (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA* 274:639–644
4. Vaque J, Rosello J, Trilla A, et al. (1996) Nosocomial infections in Spain: results of 5 nationwide serial prevalence surveys (EPINE Project, 1990 to 1994). *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:293–297
5. McGowan JE Jr (1987) Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 63:253–268
6. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, et al. (2004) Reduction in broad spectrum antibiotic use is associated with no improvement in hospital antibiogram. *J Antimicrob Chemother* 53:853–859
7. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance (1997) Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis* 25: 584–589
8. Goldmann DA, Weinstein R, Wenzel P, et al. (1996) Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospital. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 275:234–240
9. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. (1997) The value of routine microbiological investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 156:196–200
10. Rello J, Ollendorf D, Vera-Llonch M, et al. (2002) Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 122:2115–2121
11. Wunderink R (2004) A long and winding road. *Crit Care Med* 34:1077–1079
12. Rello J, Jubert J, Valles J (1996) Evaluation of outcome in intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 23:973–978
13. Baddour LM, Yu VL, Lugman KP, et al. (2004) Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteraemia. *Am J Respir Crit Care Med* 170:440–444
14. Rello J, Diaz E, Bodi M, et al. (2003) Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 28:1030–1035
15. Pharman MJ (2005) Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 18:125–131
16. Pea F, Pierluigi V, Furlanut M (2005) Antimicrobial therapy in critically ill patients. A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 44:1009–1034
17. Fry DE (1996) The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. *Am J Surg* 172 (Suppl 6A):20S–25S
18. Pinder M, Bellomo R, Lipman J (2002) Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 30:134–144
19. Lugo G, Castañeda-Hernández G (1997) Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetics variability of amikacin in critically ill patient with sepsis. *Crit Care Med* 25:806–811

20. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, et al. (2002) Experience with a once daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 28:936–942
21. Olsen KM, Rudis MI, Rebuck JA, et al. (2004) Effect of once-daily dosing vs multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med* 32:1678–1682
22. Gomez CMH, Cordingly JJ, Palazzo MGA (1999) Altered pharmacokinetics of ceftazidime in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1798–1802
23. Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, et al. (1995) Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infection. *J Antimicrob Chemother* 35:352–354
24. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L et al. (1996) Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 38:865–869
25. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. (1994) Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1545–1549
26. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. (1997) Quality of care, process and outcome in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 278:2080–2084
27. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. *JAMA* 290:2588–2598
28. Evans RS, Pestronick SL, Classen DC, et al. (1998) A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 338:232–238
29. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawacharoenporn T, et al. (2006) Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis* 42:768–775
30. Bailey TC, Ritchie DJ, McMullin ST, et al. (1997) A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy* 17:277–281
31. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. (2001) Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 29:1109–1115
32. Niederman MS, Mandel LA, Anzueto A, et al. (2001) Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1730–1754
33. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-Acquired, Ventilator-Associated and Healthcare-Associated Pneumonia (2005) *Am J Respir Crit Care Med* 388–416
34. Bodi M, Rodríguez A, Sole-Violan, et al. (2005) Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit. Impact of adherence to IDSA guidelines on outcome. *Clin Infect Dis* 41:1709–1716
35. Barclay LP, Hatton RC, Doering PL, et al. (1995) Physicians' perception and knowledge of drug costs: Results of a survey. *Formulary* 22:231–233
36. Ellrodt AG, Conner L, Riedinger M, et al. (1995) Measuring and improving physician compliance with clinical practice guidelines: A controlled interventional trial. *Ann Intern Med* 122:277–282
37. Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M, et al. (2003) Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med* 29:876–883
38. McGowan JE Jr, Gerdin DN (1996) Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horizons* 4:370–376
39. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, et al. (1996) Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 23:118–124
40. Landman D, Chockalingam M, Quale JM (1999) Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 28:1062–1066
41. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, et al. (1997) Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: Expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 25:230–239
42. Burke JP (1998) Antibiotic resistance-squeezing the Balloon? *JAMA* 280:1270–1271
43. Rifenburg RP, Paladino JA, Hanson SC, et al. (1996) Benchmark analysis of strategies hospitals use to control antimicrobial expenditures. *Am J Health-System Pharmacy* 53:2054–2062
44. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. (1998) Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*:1233–1237
45. May AK, Melton SM, McGwin G, et al. (2000) Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broad-spectrum cephalosporin use in trauma and burn intensive care unit. *Shock* 14:259–264
46. Quale J, Lnadman D, Saurina G, et al. (1996) Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 23:1020–1025
47. Ma MY, Godstein EJ, Friedman MH, et al. (1983) Resistance of gram-negative bacilli as related to hospital use of antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 24:347–352
48. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, et al. (1991) Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 31:1284–1290
49. Gruson D, Hibert G, Vargas F, et al. (2000) Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 162:837–843
50. Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, et al. (1999) The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 43:261–264
51. van Loon H, Vriens M, Fluit A, et al. (2005) Antibiotic rotation and development of Gram-negative antibiotic resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 171:480–487
52. Moss W, Beers C, Johnson E, et al. (2002) Pilot study of antibiotic cycling in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 30:1877–1882
53. Toltzis P, Dul M, Hoyer C, et al. (2002) The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic-resistant bacilli in a Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics* 110:707–711
54. Warren D, Hill G, Merz L, et al. (2004) Cycling empirical antimicrobial agents to prevent emergence of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among intensive care unit patients. *Crit Car Med* 32:2450–2456
55. Bruno-Murtha L, Bruschi J, Bor D, et al. (2005) A pilot study of antibiotic cycling in the community hospital setting. *Infect Control Hospital Epidemiol* 26:81–87
56. Kollef MH, Ward S, Sherman G, et al. (2000) Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 28:3456–3464
57. Mertz L, Warren D, Kollef M, et al. (2004) Effects on antibiotic cycling program on antibiotic prescribing practices in

- an Intensive Care Unit. *Antimicrob Agents Chemother* 48:2861–2865
58. Gruson D, Gilles H, Vargas F, et al. (2003) Strategy of antibiotic rotation: Long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 31:1908–1914
59. Kollef MH, Vlasnik J, Shrpless L, et al. (1997) Scheduled change of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1040–1048
60. Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, et al. (2001) Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 33:151–157
61. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. (2001) Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 29:1101–1108
62. Lipstich M, Bergstrom C, Levin B (2000) The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: Paradoxes and prescriptions. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:1938–43
63. Bonten M, Austin D, Lipsitch M (2001) Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *CID* 33:1739–1746
64. Kollef M (2001) Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 29:135–142
65. Masterson R (2005) Antibiotic cycling: more than it might seem? *J Antimicrob Chemother* 55:1–6
66. Bonhoeffer S, Lipstich M, Levin BR (1997) Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:12106–12111
67. Bergstrom CT, Lo M, Lipstich C (2004) Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:13101–13102
68. Sandiumenge A, Diaz E, Rodríguez A, et al. (2006) Impact of diversity of antibiotic use on development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* (in press) (available on line)
69. Martinez JA, Nicolas JM, Marco F, et al. (2005) Comparison of antimicrobial cycling and mixing in two medical intensive care units. *Crit Care Med* 34:329–335
70. Levin B, Bonten M (2004) Cycling antibiotics may not be good for your health. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:13101–13102
71. Luna CM, Vujacich P, Niderman MS, et al. (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111:676–685
72. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. (2000) Short course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 162:505–511
73. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. (2004) De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 32:2183–2189
74. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O (2004) Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: and evidence-based review. *Crit Care Med* 32:s495–512
75. Gould IM (1999) A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 43:459–465
76. Sandiumenge A, Rello J (2003) Cyclic rotation of antibiotics. Is all that glitters gold? *Enferm Infec Microbiol Clin* 21:93–100